

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
6. Juni 2002 (06.06.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/44171 A1

(51) Internationale Patentklassifikation: C07D 409/12. 407/12, 405/12, 307/68, 307/42, A61K 31/443, 31/4436, 31/4155, 31/341, C07D 307/54, 333/24, A61K 31/44, C07D 333/28, 307/56, A61P 29/02

(74) Gemeinsamer Vertreter: GRÜNENTHAL GMBH:
Stabsstelle Patente, Zieglerstrasse 6, 52078 Aachen (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/13910

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, IU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:

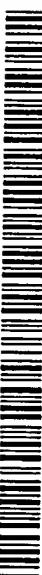
28. November 2001 (28.11.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 59 864.1 30. November 2000 (30.11.2000) DE

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CE, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).



(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): GRÜNENTHAL GMBH [DE/DE]: Zieglerstrasse 6, 52078 Aachen (DE).

Veröffentlicht:
mit internationalem Recherchenbericht

(72) Erfinder: und
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MAUL, Corinna [DE/DE]; Oppenhoffallee 83-85, 52066 Aachen (DE); ENGLBERGER, Werner [DE/DE]; Sonnenweg 1, 52223 Stolberg (DE); PRZEWOSNY, Michael [DE/DE]; Suermondtplatz 3, 52062 Aachen (DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: SUBSTITUTED DERIVATIVES OF AMINOFURAN-2-YL-ACETIC ACID AND AMINO-THIEN-2-YL-ACETIC ACID AND THE USE THEREOF FOR TREATING MIGRAINES AND PAIN

A1 (54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE AMINO-FURAN-2-YL-ESSIGSAURE- UND AMINO-THIEN-2-YL-ESSIGSAURE-DERIVATE UND IHRE VERWENDUNG ZUR BEHANDLUNG VON MIGRAINE BZW. SCHMERZ

WO 02/44171 (57) Abstract: The invention relates to substituted aminofuran-2-yl-acetic acid derivatives and substituted aminothien-2-yl-acetic acid derivatives of general formulae (I-A) and (I-B). The invention also relates to a method for the production thereof, medicaments containing the same, the use of said compounds for producing medicaments for treating, inter alia, pain and migraines, and pharmaceutical compositions containing the same.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Amino-furan-2-yl-essigsäure- und substituierte Amino-thien-2-yl-essigsäure-Derivate der allgemeinen Formeln (I-A) und (I-B). Verfahren zu ihrer Herstellung, sie enthaltende Arzneimittel. Werwendung dieser Verbindungen zur Herstellung von Medikamenten zur Behandlung von u.a. Schmerz bzw. Migräne und sie enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen.

BEST AVAILABLE COPY

SUBSTITUIERTE AMINO-FURAN-2-YL-ESSIGSAURE- UND AMINO-THIEN-2-YL-ESSIGSAURE
DERIVATE UND IHRE VERWENDUNG ZUR BEHANDLUNG VON MIGRAINE BZW. SCHMERZ

5

Die Erfindung betrifft substituierte Amino-furan-2-yl-essigsäure- und substituierte Amino-thien-2-yl-essigsäure-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, sie enthaltende Arzneimittel, Verwendung dieser

10 Verbindungen zur Herstellung von Medikamenten zur Behandlung von u.a. Schmerz bzw. Migräne und sie enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen.

Die Behandlung chronischer und nicht chronischer Schmerzzustände hat in

15 15 der Medizin eine große Bedeutung. Es besteht ein weltweiter Bedarf an gut wirksamen Therapien für eine patientengerechte und zielorientierte Behandlung chronischer und nicht chronischer Schmerzzustände, wobei hierunter die erfolgreiche und zufriedenstellende Schmerzbehandlung für den Patienten zu verstehen ist.

20 Klassische Opioide wie Morphin sind bei der Therapie starker bis stärkster Schmerzen gut wirksam. Ihr Einsatz wird jedoch durch die bekannten Nebenwirkungen, wie z.B. Atemdepression, Erbrechen, Sedierung, Obstipation und Toleranzentwicklung, limitiert. Außerdem sind sie bei

25 25 neuropathischen oder inzidentiellen Schmerzen, unter denen insbesondere Tumorpatienten leiden, weniger wirksam.

Opioide entfalten ihre analgetische Wirkung durch Bindung an

30 30 zellmebranständige Rezeptoren, die zu der Familie der so genannten G-Protein-gekoppelten Rezeptoren gehören. Neben diesen gibt es weitere Rezeptoren sowie Ionenkanäle, die wesentlich an dem System der Schmerzentstehung und der Schmerzweiterleitung beteiligt sind,

beispielsweise der N-Methyl-D-Aspartat-Ionenkanal (NMDA-Ionenkanal), über den ein wesentlicher Teil der Kommunikation von Synapsen abläuft und durch den der Calcium-Ionenaustausch zwischen einer neuronalen Zelle und ihrer Umgebung gesteuert wird (s. z.B. P. D. Leeson, L. L.

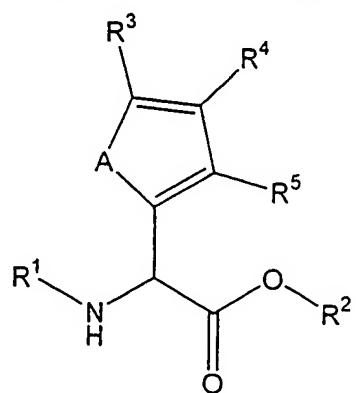
5 Iversen, *J. Med. Chem.* 37 (1994) 4053-4067).

Wichtige Erkenntnisse über die physiologische Bedeutung von ionenkanalselektiven Substanzen sind durch die Entwicklung der "patch-clamp"-Technik ermöglicht worden, mit deren Hilfe sich die Wirkung von

10 NMDA-Antagonisten (d.h. Antagonisten des NMDA-Ionenkanals) auf den Calciumhaushalt im Zellinneren nachweisen läßt.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen, die sich für die Schmerztherapie eignen, zur Verfügung zu stellen. Darüber hinaus ist es wünschenswert, daß diese Substanzen jene Nebenwirkungen, die üblicherweise bei der Anwendung von Opioiden wie Morphin auftreten, wie z.B. Übelkeit, Erbrechen, Abhängigkeit; Atemdepression oder Obstipation, möglichst nicht oder nur in geringem Maße hervorrufen.

15 20 Diese Aufgabe wird gelöst durch Verbindungen der allgemeinen Struktur (I) sowie durch ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze



I

worin

A Sauerstoff oder Schwefel bedeutet, .

R¹ Aryl, (C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl oder (C₁₋₆-Alkyl)-Heterocyclyl bedeutet,

R² H, C₁₋₁₂-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, (C₁₋₆-Alkyl)-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl, (C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl oder (C₁₋₆-Alkyl)-Heterocyclyl bedeutet,

5 R³, R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander H, OH, SH, F, Cl, Br, I, -CN, NO₂, C₁₋₁₂-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, (C₁₋₆-Alkyl)-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl, (C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl, (C₁₋₆-Alkyl)-Heterocyclyl, -SiR⁶R⁷R⁸, -

(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-R⁹ mit n = 1, 2, 3 oder 4 und m = 0, 1, 2, 3 oder 4, -

10 (CH₂)_o-S_p-(CH₂)_q-R¹⁰ mit o = 1, 2, 3 oder 4, p = 1 oder 2 und q = 0, 1, 2, 3 oder 4, -(CH₂)_rCO₂R¹¹ mit r = 0, 1, 2, 3 oder 4, -(CH₂)_s-OCOR¹² mit s = 0, 1, 2, 3 oder 4, oder -COR¹³ bedeuten,

R⁶, R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander C₁₋₆-Alkyl oder Phenyl bedeuten,

15 R⁹ und R¹⁰ unabhängig voneinander H, CH₃, Aryl, Heterocyclyl oder -C(=O)-C₁₋₆-Alkyl, -C(=O)-(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl oder -C(=O)-Aryl bedeuten,

R¹¹ H, C₁₋₆-Alkyl oder CH₂-Phenyl bedeutet,

R¹² C₁₋₆-Alkyl oder Aryl bedeutet,

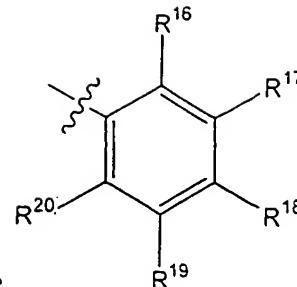
20 R¹³ H, C₁₋₆-Alkyl, Aryl, Heterocyclyl oder NR¹⁴R¹⁵ bedeuten,

R¹⁴ und R¹⁵ unabhängig voneinander H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, (C₁₋₆-Alkyl)-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl, (C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl oder (C₁₋₆-Alkyl)-Heterocyclyl bedeuten oder zusammen -(CH₂)_k- mit k = 4, 5 oder 6 bilden,

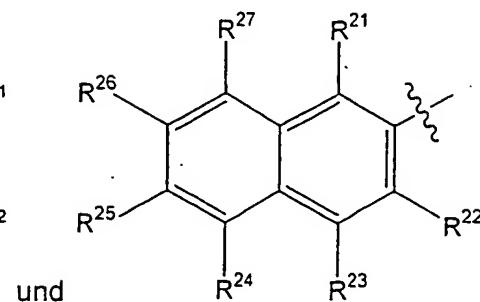
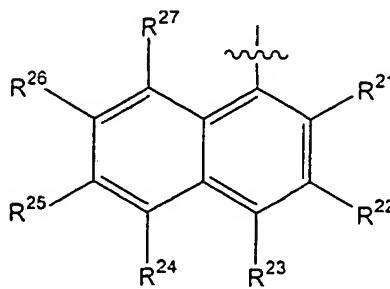
25 wobei

Alkyl für einen nichtcyclischen Kohlenwasserstoff-Rest steht, der geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder einfach substituiert oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert ist,

30 Cycloalkyl für einen alicyclischen Kohlenwasserstoff-Rest steht, der gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder einfach substituiert oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert ist,



Aryl ein Rest ist, der aus der Gruppe, die



umfaßt, ausgewählt ist,

Heterocycll für einen monocyclischen oder polycyclischen

5 organischen Rest steht, in dem mindestens 1 Cyclus 1 Heteroatom oder 2, 3, 4 oder 5 gleiche oder verschiedene Heteroatome enthält, die aus der Gruppe, die N, O und S enthält, ausgewählt sind, wobei der Rest gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder einfach substituiert oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert ist,

10 $R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}$ und R^{27}
unabhängig voneinander H, OR^{28} , $S(O)R^{29}$ mit $t = 0, 1$ oder 2 ,
 SO_2OR^{30} , F, Cl, Br, I, -CN, NO_2 , C_{1-12} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, (C_{1-6} -Alkyl)- C_{3-8} -Cycloalkyl, Phenyl oder (C_{1-6} -Alkyl)-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder einfach substituiert oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert ist, Heterocycll, (C_{1-6} -Alkyl)-Heterocycll,
 $-CO_2R^{31}$ oder $-NR^{32}R^{33}$ bedeuten,

15 R^{28}, R^{29}, R^{30} und R^{31} unabhängig voneinander H, C_{1-12} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, (C_{1-6} -Alkyl)- C_{3-8} -Cycloalkyl, Phenyl oder (C_{1-6} -Alkyl)-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder einfach substituiert oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert ist, Heterocycll, (C_{1-6} -Alkyl)-Heterocycll oder $-NR^{34}R^{35}$ bedeuten,

20

und

R^{32} und R^{33} unabhängig voneinander H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, (C₁₋₆-Alkyl)-C₃₋₈-Cycloalkyl, Phenyl, (C₁₋₆-Alkyl)-Phenyl, Heterocyclyl oder (C₁₋₆-Alkyl)-Heterocyclyl bedeuten oder zusammen $-(CH_2)_h-$ mit h =

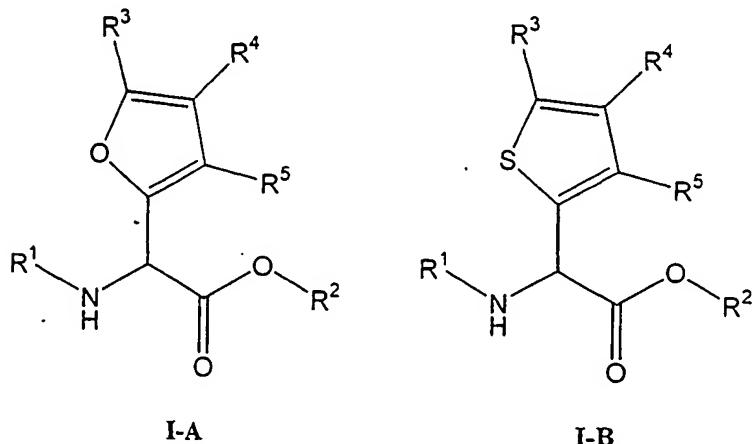
5 4, 5 oder 6 bilden

und

R^{34} und R^{35} unabhängig voneinander H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, (C₁₋₆-Alkyl)-C₃₋₈-Cycloalkyl, Phenyl, (C₁₋₆-Alkyl)-Phenyl, Heterocyclyl oder (C₁₋₆-Alkyl)-Heterocyclyl bedeuten oder zusammen $-(CH_2)_g-$ mit g =

10 4, 5 oder 6 bilden.

Demnach sind die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Struktur (I) entweder Amino-furan-2-yl-essigsäure-Derivate der allgemeinen Struktur (I-A) oder Amino-thien-2-yl-essigsäure-Derivate der allgemeinen Struktur (I-B):



Es hat sich gezeigt, daß diese Verbindungen der allgemeinen Struktur (I-A) bzw. (I-B) selektiv an die Glycin-Bindungsstelle des NMDA-Ionenkanals binden und sich somit zur Behandlung von Schmerzzuständen eignen. Dies trifft auch auf die aus dem Stand der Technik als solche bekannte (4-Methoxy-phenylamino)-thien-2-yl-essigsäure (N. A. Petasis et al., *Tetrahedron* (1997), 16463-16470) zu, für die im Stand der Technik keine medizinische Indikation offenbart ist. Daher ist auch diese Verbindung

Gegenstand der vorliegenden Erfindung, soweit ihre Verwendung in einem Arzneimittel, zur Herstellung eines Medikaments insbesondere zur Behandlung von Schmerz und eine sie enthaltende pharmazeutische Zusammensetzung betroffen sind.

5

Der Ausdruck "Aryl" bedeutet im Sinne dieser Erfindung Phenyle und Naphthyle. Jeder Aryl-Rest kann unsubstituiert oder einfach substituiert oder mehrfach substituiert vorliegen, wobei die Aryl-Substituenten gleich oder verschieden und in jeder beliebigen und möglichen Position des Aryls sein können. Vorteilhafterweise ist Aryl ein unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl. Besonders bevorzugte Aryl-Reste sind für die Zwecke der Erfindung einfach oder zweifach substituiertes Phenyl.

10

Die Begriffe "C₁₋₁₂-Alkyl" bzw. "C₁₋₆-Alkyl" umfassen im Sinne dieser Erfindung acyclische gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffreste, die verzweigt- oder geradkettig sowie unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein können, mit 1 bis 12 (d.h. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 oder 12) bzw. 1 bis 6 (d.h. 1, 2, 3, 4, 5 oder 6) C-Atomen, d.h. C₁₋₁₂-Alkanyle bzw. C₁₋₆-Alkanyle, C₂₋₁₂-Alkenyle bzw. C₂₋₆-Alkenyle und C₂₋₁₂-Alkinyle bzw. C₂₋₆-Alkinyle. Dabei weisen "Alkenyle" mindestens eine C-C-Doppelbindung und "Alkinyle" mindestens eine C-C-Dreifachbindung auf. Vorteilhaft ist Alkyl aus der Gruppe ausgewählt, die Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sek-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl, iso-Pentyl, neo-Pentyl, n-Hexyl, 2-Hexyl, n-Octyl, n-Nonyl, n-Decyl, n-Dodecyl; Ethenyl (Vinyl), Ethinyl, Propenyl (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃), Propinyl (-CH₂-C≡CH, -C≡C-CH₃), Butenyl, Butinyl, Pentenyl, Pentinyl, Hexenyl, Hexinyl, Octenyl und Octinyl umfaßt.

15

Der Ausdruck "C₃₋₈-Cycloalkyl" bedeutet für die Zwecke dieser Erfindung cyclische Kohlenwasserstoff-Reste mit 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 Kohlenstoffatomen, wobei die Reste gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder einfach substituiert oder mehrfach gleich oder

20

25

verschieden substituiert sein können. Vorteilhaft ist C₃₋₈-Cycloalkyl aus der Gruppe ausgewählt, die Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl und Cyclooctenyl enthält.

5

Der Ausdruck "Heterocycl" steht für einen 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-gliedrigen cyclischen organischen Rest, der mindestens 1 Heteroatom, ggf. auch 2, 3, 4 oder 5 Heteroatome enthält, wobei die Heteroatome gleich oder verschieden und aus der Gruppe, die Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel umfaßt, ausgewählt sind und der cyclische Rest gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert sein kann. Der Heterocyclus kann auch Teil eines bi- oder polycyclischen Systems sein; so kann an den Heterocyclus z.B. ein Benzolring ankondensiert sein.

Beispielhafte und bevorzugte Heterocycl-Reste sind Furanyl, Thienyl (Thiophen), Indolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Pyridinyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl und deren benzokondensierte Derivate. Die Bindung an die Verbindung der allgemeinen Struktur (I) (bzw. (II), (III) und (IV)) kann über jedes beliebige und chemisch mögliche Ringglied des Heterocycl-Restes erfolgen.

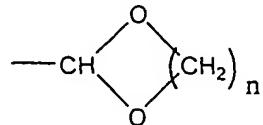
20

Die Ausdrücke "(C₁₋₆-Alkyl)-C₃₋₈-Cycloalkyl", "(C₁₋₆-Alkyl)-Heterocycl" und "(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl" bedeuten für die Zwecke der vorliegenden Erfindung, daß der Cycloalkyl-, Heterocycl- bzw. Aryl-Rest über eine C₁₋₆-Alkyl-Gruppe an die Verbindung der allgemeinen Struktur (I) (bzw. (II), (III) oder (IV)) gebunden ist.

25

Im Zusammenhang mit "Alkyl", "Alkanyl", "Alkenyl" und "Alkinyl" versteht man unter dem Begriff "substituiert" im Sinne dieser Erfindung die Substitution eines Wasserstoffatoms durch beispielsweise F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, NH-Alkyl, NH-Aryl, NH-Alkyl-Aryl, NH-Heterocycl, NH-Alkyl-OH, N(Alkyl)₂, N(Alkyl-Aryl)₂, N(Heterocycl)₂, N(Alkyl-OH)₂, NO, NO₂, SH, S-Alkyl, S-Aryl, S-Alkyl-Aryl, S-Heterocycl, S-Alkyl-OH, S-Alkyl-SH, OH, O-

Alkyl, O-Aryl, O-Alkyl-Aryl, O-Heterocyclyl, O-Alkyl-OH, CHO, C(=O)C₁₋₆-Alkyl, C(=S)C₁₋₆-Alkyl, C(=O)Aryl, C(=S)Aryl, C(=O)C₁₋₆-Alkyl-Aryl,



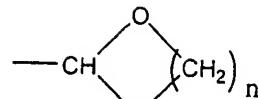
mit n = 1, 2 oder 3, C(=S)C₁₋₆-Alkyl-Aryl, C(=O)-

Heterocyclyl, C(=S)-Heterocyclyl, CO₂H, CO₂-Alkyl, CO₂-Alkyl-Aryl,

- 5 C(=O)NH₂, C(=O)NH-Alkyl, C(=O)NHAryl, C(=O)NH-Heterocyclyl,
C(=O)N(Alkyl)₂, C(=O)N(Alkyl-Aryl)₂, C(=O)N(Heterocyclyl)₂, SO-Alkyl, SO₂-
Alkyl, SO₂-Alkyl-Aryl, SO₂NH₂, SO₃H, SO₃-Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder
Heterocyclyl, wobei unter mehrfach substituierten Resten solche Reste zu
verstehen sind, die entweder an verschiedenen oder an gleichen Atomen
- 10 mehrfach, z.B. zwei- oder dreifach, substituiert sind, beispielsweise dreifach
am gleichen C-Atom wie im Falle von CF₃ oder -CH₂CF₃ oder an
verschiedenen Stellen wie im Falle von -CH(OH)-CH=CCI-CH₂Cl. Die
Mehrfachsubstitution kann mit dem gleichen oder mit verschiedenen
Substituenten erfolgen. Besonders bevorzugt für die Zwecke der
- 15 vorliegenden Erfindung bedeutet "Alkyl" in diesem Zusammenhang Methyl,
Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, 2-Butyl, tert-Butyl CH₂-OH oder CF₃.

In Bezug auf "Aryl", "Phenyl", "Heterocyclyl" sowie "Cycloalkyl" versteht
man im Sinne dieser Erfindung unter "einfach substituiert" oder "mehrfach

- 20 substituiert" die ein- oder mehrfache, z.B. zwei-, drei- oder vierfache,
Substitution eines oder mehrerer Wasserstoffatome des Ringsystems durch
einen geeigneten Substituenten. Soweit die Bedeutung dieser geeigneten
Substituenten im Zusammenhang mit "Aryl", "Phenyl", "Heterocyclyl" oder
"Cycloalkyl" nicht an anderer Stelle der Beschreibung oder der Ansprüche
definiert ist, sind geeignete Substituenten F, Cl, Br, I, CN, NH₂, NH-Alkyl,
NH-Aryl, NH-Alkyl-Aryl, NH-Heterocyclyl, NH-Alkyl-OH, N(Alkyl)₂, N(Alkyl-
Aryl)₂, N(Heterocyclyl)₂, N(Alkyl-OH)₂, NO, NO₂, SH, S-Alkyl, S-Cycloalkyl,
S-Aryl, S-Alkyl-Aryl, S-Heterocyclyl, S-Alkyl-OH, S-Alkyl-SH, OH, O-Alkyl,
O-Cycloalkyl, O-Aryl, O-Alkyl-Aryl, O-Heterocyclyl, O-Alkyl-OH, CHO,
- 25 C(=O)C₁₋₆-Alkyl, C(=S)C₁₋₆-Alkyl, C(=O)Aryl, C(=S)Aryl, C(=O)-C₁₋₆-Alkyl-
- 30 C(=O)C₁₋₆-Alkyl, C(=S)C₁₋₆-Alkyl, C(=O)Aryl, C(=S)Aryl, C(=O)-C₁₋₆-Alkyl-



Aryl, mit n = 1, 2 oder 3, C(=S)C₁₋₆-Alkyl-Aryl, C(=O)-

Heterocyclyl, C(=S)-Heterocyclyl, CO₂H, CO₂-Alkyl, CO₂-Alkyl-Aryl,

C(=O)NH₂, C(=O)NH-Alkyl, C(=O)NHAryl, C(=O)NH-Heterocyclyl,

C(=O)N(Alkyl)₂, C(=O)N(Alkyl-Aryl)₂, C(=O)N(Heterocyclyl)₂, S(O)-Alkyl,

5 S(O)-Aryl, SO₂-Alkyl, SO₂-Aryl, SO₂NH₂, SO₃H, CF₃, =O, =S; Alkyl,

Cycloalkyl, Aryl und/oder Heterocyclyl; an einem oder ggf. verschiedenen Atomen (wobei ein Substituent ggf. seinerseits substituiert sein kann). Die Mehrfachsubstitution erfolgt dabei mit dem gleichen oder mit unterschiedlichen Substituenten. Steht "Aryl" für Phenyl, so ist der Phenyl-

10 Ring ggf. mit einem oder mehreren wie oben für die allgemeine Struktur (I) definierten Substituenten R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹ und R²⁰ substituiert.

Pharmazeutisch annehmbare Salze im Sinne dieser Erfindung sind solche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß der allgemeinen

15 Struktur (I), die bei pharmazeutischer Verwendung physiologisch – insbesondere bei Anwendung am Säugetier und/oder Menschen – verträglich sind. Solche pharmazeutisch annehmbaren Salze können beispielsweise mit anorganischen oder organischen Säuren gebildet werden, oder für den Fall, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen

20 Säuren, insbesondere Carbonsäuren, sind, mit Basen gebildet werden.

Vorzugsweise werden die pharmazeutisch annehmbaren Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen gemäß der allgemeinen Struktur (I) mit Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure,

25 Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Kohlensäure, Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Citronensäure, Glutaminsäure oder

Asparaginsäure gebildet. Handelt es sich bei den erfindungsgemäßen Verbindungen um Säuren, insbesondere Carbonsäuren, können die

30 pharmazeutisch annehmbaren Salze auch durch Umsetzung mit Basen,

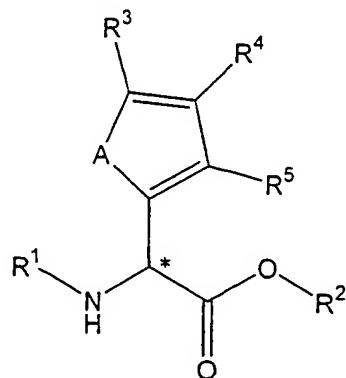
wie z.B. Natriumhydrogencarbonat oder Natriumcarbonat, gebildet werden.

Bei den gebildeten Salzen handelt es sich u.a. um Hydrochloride, Hydrobromide, Phosphate, Carbonate, Hydrogencarbonate, Formiate, Acetate, Oxalate, Succinate, Tartrate, Fumarate, Citrate und Glutaminate

5 bzw. um Natrium-Salze. Ebenfalls bevorzugt sind Solvate und insbesondere die Hydrate der erfindungsgemäßen Verbindungen, die z.B. durch Kristallisation aus wäßriger Lösung erhalten werden können.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Struktur (I) weisen

10 stets mindestens ein Asymmetriezentrum auf, das in der untenstehenden Formel mit * gekennzeichnet ist:



I*

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können

daher in Form ihrer Racemate, in Form der reinen Enantiomeren und/oder

15 – sofern ein weiteres Asymmetriezentrum vorliegt – in Form der reinen Diastereomeren oder in Form von Mischungen dieser Enantiomeren bzw. Diastereomeren vorliegen, und zwar sowohl in Substanz als auch als pharmazeutisch annehmbare Salze dieser Verbindungen. Die Mischungen können in jedem beliebigen Mischungsverhältnis der Stereoisomeren

20 vorliegen.

Bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Struktur (I), die dadurch gekennzeichnet sind, daß

R¹ Aryl oder Heterocycl¹ bedeutet,

R^2 H, C₁₋₁₂-Alkyl, (C₁₋₆-Alkyl)-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder (C₁₋₆-Alkyl)-Aryl bedeutet,

R^3 , R^4 und R^5 unabhängig voneinander H, OH, SH, Cl, Br, C₁₋₁₂-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, (C₁₋₆-Alkyl)-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl, (C₁₋₆-Alkyl)-Aryl,

5 Heterocycl¹, (C₁₋₆-Alkyl)-Heterocycl¹, -SiR⁶R⁷R⁸, -(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-R⁹ mit n = 1, 2, 3 oder 4 und m = 0, 1 oder 2, -(CH₂)_p-S_p-(CH₂)_q-R¹⁰ mit o = 1, 2, 3 oder 4, p = 1 oder 2 und q = 0, 1 oder 2, -(CH₂)_r-CO₂R¹¹ mit r = 0, 1, 2 oder 3, -(CH₂)_s-OCOR¹² mit s = 0, 1 oder 2 oder -COR¹³ bedeuten,

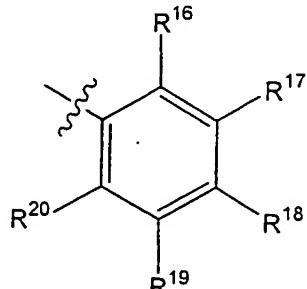
10 R^6 , R^7 und R^8 unabhängig voneinander C₁₋₆-Alkyl oder Phenyl bedeuten,

R^9 und R^{10} unabhängig voneinander H, CH₃, Aryl, Heterocycl oder -C(=O)-C₁₋₆-Alkyl, -C(=O)-(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl oder -C(=O)-Aryl bedeuten,

15 R^{11} H, C₁₋₆-Alkyl oder CH₂-Phenyl bedeutet,

R^{12} C₁₋₆-Alkyl oder Aryl bedeutet,

R^{13} C₁₋₆-Alkyl oder Aryl bedeuten,



wobei Aryl für R^{19} steht,

Heterocycl für einen monocyclischen oder polycyclischen organischen Rest steht, in dem mindestens 1 Cyclus 1 Heteroatom oder 2, 3, 4 oder 5 gleiche oder verschiedene Heteroatome enthält, die aus der Gruppe, die N, O und S enthält, ausgewählt sind, wobei der Rest gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder einfach substituiert oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert ist,

20 Heterocycl¹ für einen monocyclischen oder bicyclischen organischen Rest steht, in dem mindestens 1 Cyclus 5- oder 6-gliedrig ist und 1 Heteroatom oder 2 gleiche oder verschiedene Heteroatome enthält, ausgewählt aus der Gruppe, die N, O und S enthält, wobei der Rest

25

gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder einfach substituiert oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert ist,

$R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}$ und R^{20} unabhängig voneinander H, OR^{28} ,

$S(O)_tR^{29}$ mit $t = 0$ oder 2, SO_2OR^{30} , F, Cl, Br, I, -CN, NO_2 , C_{1-12} -Alkyl, C_{3-8} -

5 Cycloalkyl, (C_{1-6} -Alkyl)- C_{3-8} -Cycloalkyl, Phenyl oder (C_{1-6} -Alkyl)-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder einfach substituiert oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert ist, Heterocycl¹, (C_{1-6} -Alkyl)-Heterocycl¹, $-CO_2R^{31}$ oder $-NR^{32}R^{33}$ bedeuten,

R^{28}, R^{29}, R^{30} und R^{31} unabhängig voneinander H, C_{1-6} -Alkyl oder

10 Phenyl bedeuten und

R^{32} und R^{33} unabhängig voneinander H, C_{1-6} -Alkyl, (C_{1-6} -Alkyl)-Phenyl bedeuten oder zusammen $-(CH_2)_h-$ mit $h = 4, 5$ oder 6 bilden.

Unter diesen Verbindungen sind solche insbesondere bevorzugt, bei denen

15 R^1 Aryl oder Heterocycl² bedeutet,

R^2 H, Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, tert-Butyl, n-Hexyl bedeutet,

R^3, R^4 und R^5 unabhängig voneinander H; OH, SH, Br, Cl, C_{1-6} -Alkyl, 2-Furyl, 3-Furyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, $-SiR^6R^7R^8$, $-CH_2OH$, $-CH_2-O-(C=O)-$

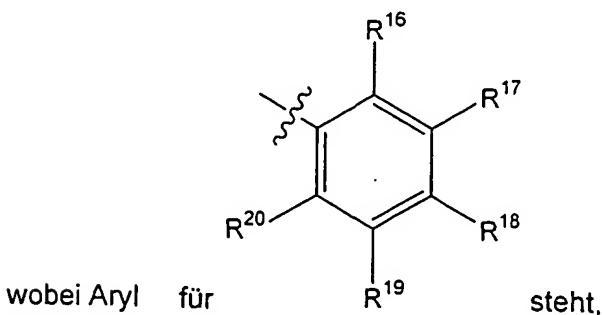
20 CH_3 , $-(CH_2)-S_p-(CH_2)_q-R^{10}$, $p = 1$ oder 2 und $q = 0$ oder 1, $-(CH_2)_r-CO_2R^{11}$ mit $r = 0$ oder 1 oder $-COR^{13}$ bedeuten,

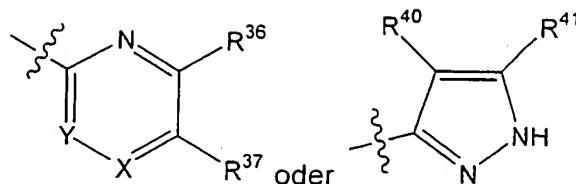
R^6, R^7 und R^8 unabhängig voneinander Methyl, tert-Butyl oder Phenyl bedeuten,

R^{10} H, Methyl, Ethyl, 2-Furyl, 2-Thienyl oder $-(C=O)-CH_3$ bedeutet,

25 R^{11} H, Methyl, Ethyl oder tert-Butyl bedeutet,

R^{13} Methyl bedeutet,

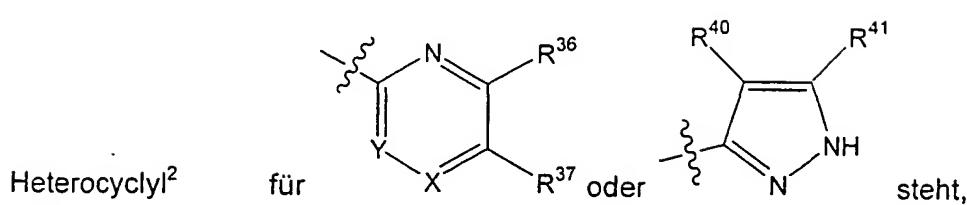
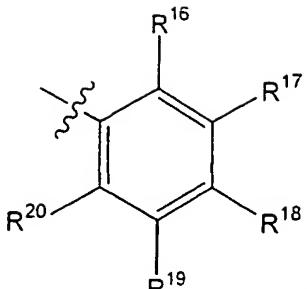




Heterocycl² für R³⁶ oder R⁴¹ steht,
R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹ und R²⁰ unabhängig voneinander H, OR²⁸, S(O)_tR²⁹ mit t = 0, F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, 2-Butyl, iso-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl, Neopentyl, Isopentyl, n-Hexyl, iso-Hexyl, CF₃ oder -CO₂R³¹ bedeuten,

5 R²⁸, R²⁹ und R³¹ unabhängig voneinander H, Methyl, Ethyl, -CF₃ oder Phenyl bedeuten,
X-Y für CR³⁸-CR³⁹, CR³⁸-N oder N-CR³⁹ steht,
10 R³⁶, R³⁷, R³⁸ und R³⁹ unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, -OH, -SH, C₁₋₆-Alkyl oder -CF₃ bedeuten, und
R⁴⁰ und R⁴¹ unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -O-C₁₋₆-Alkyl, -SH, -S-C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₈-Alkyl, CO₂-C₁₋₆-Alkyl oder -N=N-Aryl bedeuten.

15 Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Struktur (I) sind jene, die dadurch gekennzeichnet sind, daß
R¹ Aryl oder Heterocycl² bedeutet,
R² H, Methyl, Ethyl oder tert-Butyl bedeutet,
20 R³ H, Cl, Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, tert-Butyl, -CH₂OH, -CH₂SH, -CH₂-S-CH₃, -CH₂-S-CH₂-Furan-2-yl, -CH₂-O-(C=O)-CH₃, -CH₂-S-(C=O)-CH₃, -CH₂-S-S-CH₃, -CH₂-S-S-CH₂-Furan2-yl, -CH₂-CO₂Methyl oder -CH₂-CO₂Ethyl bedeutet,
R⁴ H, Br, Methyl, Ethyl, -CH₂OH, -CO₂Methyl, -CO₂Ethyl oder -COMethyl bedeutet,
25 R⁵ H, Methyl oder Ethyl bedeutet,



R^{16} H, -O-Phenyl, F, Cl, Br, Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl oder tert-Butyl bedeutet,

5 R^{17} H, Cl, Methyl, Ethyl oder CF_3 bedeutet,

R^{18} H, F, Cl, Br, I, -CN, -O-CH₃, -O-CF₃, -O-Phenyl, Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, 2-Butyl oder tert-Butyl bedeutet,

R^{19} H, Cl, Br, Methyl oder Ethyl bedeutet,

R^{20} H oder Methyl bedeutet,

10 X-Y für $\text{CR}^{38}-\text{CR}^{39}$, $\text{CR}^{38}-\text{N}$ oder $\text{N}-\text{CR}^{39}$ steht,

R^{36} H, Methyl oder Ethyl bedeutet

R^{37} H, NO₂, Cl, Br, Methyl oder CF_3 bedeutet;

R^{38} H bedeutet,

R^{39} H, Cl oder Br bedeutet,

15 R^{40} H, -N=N-Phenyl, -CN, CO₂H, CO₂-Methyl oder CO₂-Ethyl bedeutet,
und

R^{41} H, OH, SH, S-Methyl, Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl oder
tert-Butyl bedeutet.

20 Unter diesen ganz besonders bevorzugten Verbindungen sind solche
insbesondere bevorzugt, in denen

R^1 4-Trifluormethoxy-phenyl, 2-Phenoxy-phenyl, 4-Phenoxy-phenyl, 2-Chlor-phenyl, 4-Chlor-phenyl, 4-Iod-phenyl, 4-Cyano-phenyl, 2-Methyl-

phenyl, 2-Ethyl-phenyl, 4-Ethyl-phenyl, 2-(2-Propyl)-phenyl, 4-(2-Butyl)-phenyl, 4-tert-Butyl-phenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 2,3-Dichlorphenyl, 3,5-Dichlorphenyl, 2,4-Dibrom-phenyl, 4-Chlor-2-fluor-phenyl, 2-Chlor-4-fluor-phenyl, 4-Brom-2-chlor-phenyl, 2-Chlor-4-Iod-phenyl, 3-Chlor-2-methyl-phenyl, 4-Chlor-2-methyl-phenyl, 5-Chlor-2-methyl-phenyl, 2-Chlor-4-methyl-phenyl, 4-Chlor-3-trifluormethyl-phenyl, 2,4-Dibrom-5-methyl-phenyl, 5-Nitro-pyridin-2-yl, 3,5-Dibrom-pyridin-2-yl, 3,5-Dichlor-pyridin-2-yl, 3-Chlor-5-Trifluormethyl-pyridin-2-yl, 3,5-Dibrom-6-methyl-pyridin-2-yl, Pyrazin-2-yl, 5-Brom-pyrimidin-2-yl, 4-Carboxyethyl-pyrazol-3-yl, 4-Cyano-pyrazol-3-yl, 5-tert-Butyl-pyrazol-3-yl, 5-Hydroxy-4-(4-Phenylazo)-pyrazol-3-yl oder 4-Cyano-5-thiomethyl-pyrazol-3-yl bedeutet,

R² H oder Ethyl bedeutet,

R³ H, Cl, Methyl, Ethyl, n-Propyl, tert-Butyl, -CH₂OH, -CH₂SH, -CH₂S-CH₃, -CH₂-S-CH₂-Furan-2-yl, -CH₂-O-(C=O)-CH₃, -CH₂-S-(C=O)-CH₃, -CH₂-S-S-CH₃, -CH₂-S-S-CH₂-Furan2-yl oder -CH₂-CO₂Ethyl bedeutet,

R⁴ H, Br, Methyl, -CH₂OH, -CO₂Methyl, -CO₂Ethyl oder -C(=O)CH₃ bedeutet und

R⁵ H oder Methyl bedeutet.

20 Außerordentlich bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen sind solche, in denen R¹ 3,5-Dichlorphenyl bedeutet und R² H bedeutet.

Beispielhafte und vorteilhafte Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind aus der Gruppe ausgewählt, die

25 • (5-Methylsulfanylmethyl-furan-2-yl)-(5-nitro-pyridin-2-ylamino)-essigsäure

• (5-Brompyrimidin-2-ylamino)-(5-methylsulfanylmethyl-furan-2-yl)-essigsäure

• 5-[Carboxy-(3,5-dichlorpyridin-2-ylamino)-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäureethylester

30 • 5-[Carboxy-(3,5-dibrompyridin-2-ylamino)-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäureethylester

- 5-[Carboxy-(3,5-dibrom-6-methyl-pyridin-2-ylamino)-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäureethylester
- (3,5-Dibrom-6-methyl-pyridin-2-ylamino)-(4-hydroxymethyl-furan-2-yl)-essigsäure

5 • (3,5-Dichlor-pyridin-2-ylamino)-(4-methyl-thiophen-2-yl)-essigsäure

- (2,4-Dibrom-5-methyl-phenylamino)-(4-methyl-thiophen-2-yl)-essigsäure
- (4-Methyl-thiophen-2-yl)-(5-nitro-pyridin-2-ylamino)-essigsäure
- (3,5-Dichlor-pyridin-2-ylamino)-furan-2-yl-essigsäure
- (3,5-Dibrompyridin-2-ylamino)-furan-2-yl-essigsäure

10 • (3,5-Dibrom-6-methyl-pyridin-2-ylamino)-furan-2-yl-essigsäure

- (3-Chlor-5-trifluormethyl-pyridin-2-ylamino)-furan-2-yl-essigsäure
- (5-Brompyrimidin-2-ylamino)-furan-2-yl-essigsäure
- 5-[(3,5-Dichlor-phenylamino)-ethoxycarbonyl-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäuremethylester

15 • (5-Hydroxy-4-phenylazo-1H-pyrazol-3-ylamino)-(5-methylsulfanyl-methyl-furan-2-yl)-essigsäureethylester

- 3-[(Ethoxycarbonyl-(4-ethoxycarbonyl-5-methyl-furan-2-yl)-methyl)-amino]-1H-pyrazol-4-carbosäureethylester
- 5-[(4-Cyano-5-methylsulfanyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-ethoxycarbonyl-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäureethylester

20 • 5-[(4-Cyano-1H-pyrazol-3-ylamino)-ethoxycarbonyl-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäureethylester

- 5-[(4-Cyano-1H-pyrazol-3-ylamino)-ethoxycarbonyl-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäureethylester
- 5-[(4-Brom-2-chlor-phenylamino)-ethoxycarbonyl-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäureethylester

25 • 5-[(4-Cyano-phenylamino)-ethoxycarbonyl-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäureethylester

- (4-Hydroxymethyl-furan-2-yl)-(5-hydroxy-4-phenylazo-1H-pyrazol-3-ylamino)-essigsäureethylester
- (4-Cyano-5-methylsulfanyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-(4-hydroxymethyl-furan-2-yl)-essigsäureethylester

30

- (4-Brom-2-chlor-phenylamino)-(4-hydroxymethyl-furan-2-yl)-essigsäureethylester
- (3,5-Dichlor-phenylamino)-(4-hydroxymethyl-furan-2-yl)-essigsäureethylester

5 • (5-Chlor-2-methyl-phenylamino)-[5-(furan-2-ylmethylsulfanyl methyl)-furan-2-yl]-essigsäureethylester

- (2,4-Dibrom-phenylamino)-(4-methyl-thiophen-2-yl)-essigsäure
- (5-Chlor-2-methyl-phenylamino)-(5-methylsulfanyl methyl-furan-2-yl)-essigsäure

10 • (2-Ethyl-phenylamino)-(5-methylsulfanyl methyl-furan-2-yl)-essigsäure

- (4-sec-Butyl-phenylamino)-(5-methylsulfanyl methyl-furan-2-yl)-essigsäure
- (5-Methylsulfanyl methyl-furan-2-yl)-(4-trifluormethoxy-phenylamino)-essigsäure

15 • (2-Isopropyl-phenylamino)-(5-methylsulfanyl methyl-furan-2-yl)-essigsäure

- (2,4-Dibrom-phenylamino)-(5-methylsulfanyl methyl-furan-2-yl)-essigsäure
- (4-*tert*-Butyl-phenylamino)-(5-methylsulfanyl methyl-furan-2-yl)-essigsäure

20 • (5-Chlor-2-methyl-phenylamino)-[5-(furan-2-ylmethylsulfanyl methyl)-furan-2-yl]-essigsäure

- (2-Ethyl-phenylamino)-[5-(furan-2-ylmethylsulfanyl methyl)-furan-2-yl]-essigsäure

25 • (4-sec-Butyl-phenylamino)-[5-(furan-2-ylmethylsulfanyl methyl)-furan-2-yl]-essigsäure

- [5-(Furan-2-ylmethylsulfanyl methyl)-furan-2-yl]-(2-isopropyl-phenylamino)-essigsäure
- (4-*tert*-Butyl-phenylamino)-[5-(furan-2-ylmethylsulfanyl methyl)-furan-2-yl]-essigsäure

30

- 5-[Ethoxycarbonyl-(4-iod-phenylamino)-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäuremethylester
- 5-[(4-Chlor-2-methyl-phenylamino)-ethoxycarbonyl-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäuremethylester
- 5 • 5-[Ethoxycarbonyl-(4-phenoxy-phenylamino)-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäuremethylester
- 5-[Ethoxycarbonyl-(4-iod-phenylamino)-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäureethylester
- 5-[(2-Chlor-phenylamino)-ethoxycarbonyl-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäureethylester
- 10 • 5-[(4-Chlor-2-methyl-phenylamino)-ethoxycarbonyl-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäureethylester
- 5-[(2-Chlor-4-fluor-phenylamino)-ethoxycarbonyl-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäureethylester
- 15 • 5-[Ethoxycarbonyl-(4-phenoxy-phenylamino)-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäureethylester
- 5-[(2,3-Dichlor-phenylamino)-ethoxycarbonyl-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäureethylester
- (4-Hydroxymethyl-furan-2-yl)-(4-iod-phenylamino)-essigsäureethylester
- 20 • (2,4-Dichlor-phenylamino)-(4-hydroxymethyl-furan-2-yl)-essigsäureethylester
- (4-Chlor-2-methyl-phenylamino)-(4-hydroxymethyl-furan-2-yl)-essigsäureethylester
- (4-Hydroxymethyl-furan-2-yl)-(4-phenoxy-phenylamino)-essigsäureethylester
- 25 • (2,3-Dichlor-phenylamino)-(4-hydroxymethyl-furan-2-yl)-essigsäureethylester
- (2,3-Dichlor-phenylamino)-furan-2-yl-essigsäureethylester
- 5-[Carboxy-(3,5-dibrom-6-methyl-pyridin-2-ylamino)-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäuremethylester
- 30 • (5-Methylsulfanyl-methyl-furan-2-yl)-(pyrazin-2-ylamino)-essigsäure

- (3,5-Dibrom-pyridin-2-ylamino)-(5-methylsulfanyl-methyl-furan-2-yl)-essigsäure
- (3,5-Dibrom-6-methyl-pyridin-2-ylamino)-(5-methylsulfanyl-methyl-furan-2-yl)-essigsäure

5 • 5-[(4-Brom-2-chlor-phenylamino)-carboxy-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäuremethylester

- 5-[Carboxy-(4-cyano-phenylamino)-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäuremethylester
- 5-[Carboxy-(3,5-dichlor-phenylamino)-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäuremethylester

10 • 5-[Carboxy-(2-phenoxy-phenylamino)-methyl]-2,4-dimethyl-furan-3-carbonsäureethylester

- 5-[(4-Brom-2-chlor-phenylamino)-carboxy-methyl]-2,4-dimethyl-furan-3-carbonsäureethylester

15 • 5-[Carboxy-(4-cyano-phenylamino)-methyl]-2,4-dimethyl-furan-3-carbonsäureethylester

- 5-[Carboxy-(3,5-dichlor-phenylamino)-methyl]-2,4-dimethyl-furan-3-carbonsäureethylester
- 5-[(4-Brom-2-chlor-phenylamino)-carboxy-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäureethylester

20 • 5-[Carboxy-(4-cyano-phenylamino)-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäureethylester

- 5-[Carboxy-(3,5-dichlor-phenylamino)-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäureethylester

25 • (5-*tert*-Butyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-(4-hydroxymethyl-furan-2-yl)-essigsäure

- (4-Brom-2-chlor-phenylamino)-(3-methyl-thiophen-2-yl)-essigsäure
- (4-Cyano-phenylamino)-(3-methyl-thiophen-2-yl)-essigsäure
- (3,5-Dichlor-phenylamino)-(3-methyl-thiophen-2-yl)-essigsäure

30 • (3,5-Dichlor-phenylamino)-furan-2-yl-essigsäure

- [5-(Furan-2-ylmethylsulfanyl methyl)-furan-2-yl]-(4-phenoxy-phenylamino)-essigsäureethylester
- (5-Ethoxycarbonylmethyl-thiophen-2-yl)-(5-hydroxy-4-phenylazo-1H-pyrazol-3-ylamino)-essigsäureethylester

5 • {5-[1-(4-Cyano-1H-pyrazol-3-ylamino)-3-methoxy-2-oxo-propyl]-thiophen-2-yl}-essigsäureethylester

- (4-Ethyl-phenylamino)-(5-methylsulfanyl methyl-furan-2-yl)-essigsäure
- (3-Chlor-2-methyl-phenylamino)-(5-methylsulfanyl methyl-furan-2-yl)-essigsäure

10 • (4-Chlor-phenylamino)-(5-methylsulfanyl methyl-furan-2-yl)-essigsäure

- (5-Methylsulfanyl methyl-furan-2-yl)-o-tolylamino-essigsäure
- 5-[Carboxy-(4-chlor-3-trifluormethyl-phenylamino)-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäureethylester
- 5-[Carboxy-(2-chlor-phenylamino)-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäureethylester

15 • 5-[Carboxy-(2-chlor-4-fluor-phenylamino)-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäureethylester

- 5-[Carboxy-(4-chlor-2-fluor-phenylamino)-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäureethylester

20 • 5-[Carboxy-(2,3-dichlor-phenylamino)-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäureethylester

- (2,4-Dichlor-phenylamino)-(4-methyl-thiophen-2-yl)-essigsäure
- (4-Chlor-3-trifluormethyl-phenylamino)-(4-methyl-thiophen-2-yl)-essigsäure

25 • (2,4-Dichlor-phenylamino)-furan-2-yl-essigsäure

- (4-Chlor-3-trifluormethyl-phenylamino)-furan-2-yl-essigsäure
- (4-Iod-phenylamino)-(5-methylsulfanyl methyl-furan-2-yl)-essigsäure
- (2,4-Dichlor-phenylamino)-(5-methylsulfanyl methyl-furan-2-yl)-essigsäure

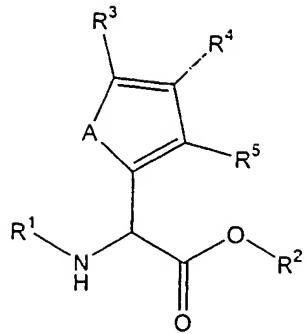
30 • (4-Chlor-3-trifluormethyl-phenylamino)-(5-methylsulfanyl methyl-furan-2-yl)-essigsäure

- (2-Chlor-phenylamino)-(5-methylsulfanyl methyl-furan-2-yl)-essigsäure
- (4-Chlor-2-methyl-phenylamino)-(5-methylsulfanyl methyl-furan-2-yl)-
essigsäure
- (2-Chlor-4-fluor-phenylamino)-(5-methylsulfanyl methyl-furan-2-yl)-
essigsäure
- 5 • (2-Chlor-4-methyl-phenylamino)-(5-methylsulfanyl methyl-furan-2-yl)-
essigsäure
- (2,3-Dichlor-phenylamino)-(5-methylsulfanyl methyl-furan-2-yl)-
essigsäure
- 10 • [5-(Furan-2-ylmethylsulfanyl methyl)-furan-2-yl]-(4-iodo-phenylamino)-
essigsäure
- (4-Chlor-3-trifluormethyl-phenylamino)-[5-(furan-2-
ylmethylsulfanyl methyl)-furan-2-yl]-essigsäure
- (4-Chlor-2-methyl-phenylamino)-[5-(furan-2-ylmethylsulfanyl methyl)-
15 furan-2-yl]-essigsäure
- (2-Chlor-4-methyl-phenylamino)-[5-(furan-2-ylmethylsulfanyl methyl)-
furan-2-yl]-essigsäure
- (4-Chlor-3-trifluormethyl-phenylamino)-(5-ethoxycarbonylmethyl-
thiophen-2-yl)-essigsäure
- 20 • (4-Acetyl-3,5-dimethyl-furan-2-yl)-(2-chlor-4-methyl-phenylamino)-
essigsäure
- (4-Acetyl-3,5-dimethyl-furan-2-yl)-(2,3-dichlor-phenylamino)-essigsäure
- (3,5-Dichlor-phenylamino)-(5-methylsulfanyl methyl-furan-2-yl)-
essigsäure
- 25 • [2,2']Bithiophenyl-5-yl-(3,5-dichlor-phenylamino-essigsäure
- (3,5-Dichlor-phenylamino)-(5-methyldisulfanyl methyl-furan-2-yl)-
essigsäure
- (3-Chlor-phenylamino)-(5-mercaptomethyl-furan-2-yl)-essigsäure
- (3,4-Dichlor-phenylamino)-(5-mercaptomethyl-furan-2-yl)-essigsäure
- 30 • (3,5-Dichlor-phenylamino)-(5-mercaptomethyl-furan-2-yl)-essigsäure
- (3,5-Dichlor-phenylamino)-(5-methyl-thiophen-2-yl)-essigsäure

- (3,5-Dichlor-phenylamino)-(5-hydroxymethyl-thiophen-2-yl)-essigsäure
- (5-Acetylsulfanyl methyl-furan-2-yl)-(3,5-dichlor-phenylamino)-essigsäure
- (3,5-Dichlor-phenylamino)-(5-ethyl-thiophen-2-yl)-essigsäure
- 5 • (3,5-Dichlor-phenylamino)-(5-n-propyl-thiophen-2-yl)-essigsäure
- (3,5-Dichlor-phenylamino)-[5-(furan-2-ylmethylsulfanyl methyl)-furan-2-yl]-essigsäure
- (3-Chlor-phenylamino)-(5-mercaptomethyl-furan-2-yl)-essigsäure
- (3,4-Dichlor-phenylamino)-(5-mercaptomethyl-furan-2-yl)-essigsäure
- 10 • (3,5-Dichlorphenylamino)-(thiophen-2-yl)-essigsäureethylester
- (4-Bromfuran-2-yl-(3,5-dichlor-phenylamino)-essigsäureethylester
- (3,5-Dichlor-phenylamino)-(5-propylthiophen-2-yl)-essigsäureethylester
- (3,5-Dichlor-phenylamino)-(3-methylthiophen-2-yl)-essigsäureethylester
- (5-tert-Butylfuran-2-yl)-(3,5-dichlor-phenylamino)-essigsäure
- 15 • (3,5-Dichlorphenylamino)-[5-(furan-2-ylmethyldisulfanyl methyl)-furan-2-yl]-essigsäure
- (3,5-Dichlorphenylamino)-(5-methyldisulfanyl methylfuran-2-yl)-essigsäure
- (3,5-Dichlorphenylamino)-[5-(furan-2-ylmethylsulfanyl methyl)-furan-2-yl]-essigsäure
- 20 • 5-Acetoxyethylfuran-2-yl-(3,5-dichlorphenylamino)-essigsäure
- (3,5-Dichlorphenylamino)-thiophen-3-yl-essigsäure
- (3,5-Dichlorphenylamino)-(5-methylthiophen-2-yl)-essigsäure
- (3,5-Dichlorphenylamino)-(4-methylthiophen-2-yl)-essigsäure
- 25 • (5-Chlorthiophen-2-yl)-(3,5-dichlorphenylamino)-essigsäure

sowie deren pharmazeutisch annehmbare Salze enthält.

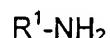
Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Struktur (I)



I

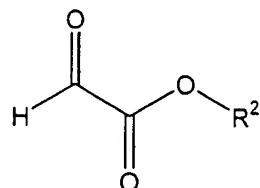
worin A, R¹, R², R³, R⁴ und R⁵ die oben definierten Bedeutungen haben,
sind nach einem Verfahren zugänglich, das ebenfalls ein Gegenstand der
vorliegenden Erfindung und dadurch gekennzeichnet ist, daß ein Amin der
allgemeinen Struktur (II)

5



II

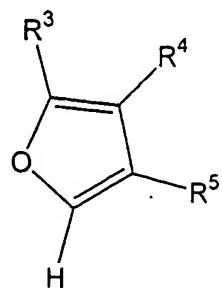
worin R¹ wie oben für die allgemeine Struktur (I) definiert ist,
mit einem Glyoxylsäurederivat der allgemeinen Struktur (III)



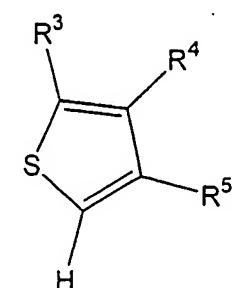
10

III

worin R² wie oben für die allgemeine Struktur (I) definiert ist,
und einem Furan der allgemeinen Struktur (IV-A) oder einem Thiophen der
allgemeinen Struktur (IV-B)



IV-A



IV-B

worin R³, R⁴ und R⁵ wie oben für die allgemeine Struktur (I) definiert sind, unter Einwirken einer Säure umgesetzt wird. Wird das Furan-Derivat (IV-A) eingesetzt, erhält man als Produkt das entsprechende Amino-furan-2-yl-essigsäure-Derivat der allgemeinen Struktur (I-A), wird hingegen das

5 Thiophen-Derivat (IV-B) eingesetzt, erhält man als Produkt der erfindungsgemäß 3-Komponenten-Reaktion das entsprechende Amino-thien-2-yl-essigsäure-Derivat der allgemeinen Struktur (I-B).

Für die Herstellung der Furanylessigsäuren (IV-A) und Thienylessigsäuren

10 10 (IV-B), also den Verbindungen der allgemeinen Struktur (IV), für die R² H bedeutet, wird die Reaktionskomponente Glyoxylsäure (III) bevorzugt in Form ihres Hydrats eingesetzt.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann in Gegenwart geringer Mengen

15 15 einer anorganischen oder insbesondere organischen Säure, z.B. Trifluoressigsäure, bevorzugt in katalytischen Mengen von etwa 1-10 Mol-% (bezogen auf das Edukt (II)), ausgeführt werden. Wird als Glyoxylsäure-Derivat der allgemeinen Struktur (III) die Glyoxylsäure selbst (d.h. die Verbindung (III) mit R² = H) bzw. ihr Hydrat in geringem Überschuß von ca.

20 20 1,01 bis 1,5, bevorzugt 1,05 bis 1,25 Mol-Äquivalenten (bezogen auf die Verbindung (II)) eingesetzt, kann die Umsetzung auch ohne Zusatz einer Säure oder eines weiteren Reagenzes durch bloßes Mischen der Ausgangsverbindungen (II), (III) und (IV-A) bzw. (IV-B), bevorzugt in einem organischen Lösungsmittel, z.B. Acetonitril, und anschließendes Rühren bei

25 25 Temperaturen zwischen 0 °C und 100 °C – ggf. auch als Eintopf-Verfahren – ausgeführt werden. Ebenfalls vorteilhaft ist es, das Furan-Derivat (IV-A) bzw. Thiophen-Derivat (IV-B) im Überschuß von beispielsweise 1,5 bis 4,5 Mol-Aquivalenten, insbesondere 2,5 bis 3,5 Mol-Äquivalenten (bezogen auf Edukt (II)), einzusetzen.

30 30 Um eine möglichst vollständige Umsetzung der Edukte zu den erfindungsgemäß Verbindungen der allgemeinen Struktur (I) zu

erreichen, ist für die erfindungsgemäße 3-Komponenten-Reaktion eine Reaktionszeit von 8 h bis etwa 18 h, insbesondere 14 h, zweckmäßig.

Alternativ kann die erfindungsgemäße 3-Komponenten-Reaktion auch unter

5 Einwirken von Mikrowellenstrahlung ausgeführt werden, womit sich die Reaktionszeit für eine weitgehend vollständige Umsetzung auf wenige Minuten, z.B. auf 0,5 min bis 5 min, verkürzt. Bei dieser Verfahrensführung wird die Reaktionstemperatur vorzugsweise bei 15 °C bis 60 °C, insbesondere ca. 50 °C, gewählt. Für die Mikrowellen-Bestrahlung eignet

10 sich beispielsweise eine Labor-Mikrowelle der Firma MLS-GmbH (D-88299 Leutkirch, Auenweg 37, Deutschland), Modell MLS ETHOS 600 mit einer Leistung von ca. 800 W. Zweckmäßig erfolgt die Umsetzung beispielsweise in einem druckstabilen Teflongefäß.

15 Das erfindungsgemäße Verfahren kann auch in semi- oder vollautomatisierter Form als Parallelsynthese einer Gruppe von erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Struktur (I) durchgeführt werden. Mit Hilfe dieser Technik und durch Umsetzung der Verbindungen (II), (III) und (IV-A) bzw. (IV-B) lässt sich auch eine

20 Substanzbibliothek in Gestalt eines "array of compounds" aufbauen. Diese Substanzbibliothek enthält die Bibliotheksmitglieder, die die Reaktionsprodukte der Umsetzung der Verbindungen (II), (III) und (IV-A) bzw. (IV-B) sind, als einzelne reine Verbindungen. Mit Hilfe dieser Substanzbibliothek kann beispielsweise ein medizinisches Screening in

25 einem oder mehreren in-vitro-Screening-Verfahren in automatisierter Form durchgeführt werden.

Die im erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzten Amine der allgemeinen Struktur (II), die Glyoxylsäure-Derivate der allgemeinen Struktur (III), die

30 Furan-Derivate der allgemeinen Struktur (IV-A) und die Thiophen-Derivate der allgemeinen Struktur (IV-B) sind kommerziell erhältlich (von Acros, Geel; Avocado, Port of Heysham; Aldrich, Deisenhofen; Fluka, Seelze;

Lancaster, Mülheim; Maybridge, Tintagel; Merck, Darmstadt; Sigma, Deisenhofen; TCI, Japan) oder können nach im Stand der Technik allgemein bekannten Verfahren hergestellt werden.

- 5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Struktur (I) können sowohl in Substanz als auch als Salz isoliert werden. Die erfindungsgemäße Verbindung der allgemeinen Struktur (I) wird üblicherweise nach erfolgter Umsetzung gemäß dem oben beschriebenen erfindungsgemäßen Verfahren und anschließender herkömmlicher
- 10 Aufarbeitung erhalten. Die so gewonnene oder in-situ ohne Isolierung gebildete Verbindung der allgemeinen Struktur (I) kann dann beispielsweise durch Umsetzung mit einer anorganischen oder organischen Säure, vorzugsweise mit Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Kohlensäure,
- 15 Ameisensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Citronensäure, Glutaminsäure oder Asparaginsäure, in das korrespondierende Salz überführt werden. Soweit es sich bei den erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) um Säuren, insbesondere Carbonsäuren handelt, kann die Salzbildung
- 20 durch Zugabe einer physiologisch verträglichen Base, z.B. NaHCO₃ oder Natriumcarbonat, herbeigeführt werden; für die Carbonsäuren ist insbesondere die Bildung des Natriumsalzes bevorzugt. Bei den gebildeten Salzen handelt es sich u.a. um Hydrochloride, Hydrobromide, Phosphate, Carbonate, Hydrogencarbonate, Formiate, Acetate, Oxalate, Succinate,
- 25 Tarrate, Fumarate, Citrate und Glutamate. Die besonders bevorzugte Hydrochloridbildung kann auch durch Versetzen der in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, wie z.B. Butan-2-on (Methylethylketon), gelösten Base mit Trimethylsilylchlorid (TMSCl), vorteilhaft in Gegenwart von Wasser, herbeigeführt werden.
- 30 Soweit die Verbindungen der allgemeinen Struktur (I) in dem erfindungsgemäßen Herstellungsverfahren als Racemate oder als Mischungen ihrer

verschiedenen Enantiomeren und/oder Diastereomeren erhalten werden, können diese Mischungen nach im Stand der Technik wohlbekannten Verfahren aufgetrennt werden. Geeignete Methoden sind u.a. chromatographische Trennverfahren, insbesondere Flüssigkeitschromatographie-

5 Verfahren unter Normal- oder erhöhtem Druck, bevorzugt MPLC- und HPLC-Verfahren, sowie Verfahren der fraktionierten Kristallisation. Dabei können insbesondere einzelne Enantiomeren z.B. mittels HPLC an chiraler Phase oder mittels Kristallisation von mit chiralen Säuren, etwa (+)-Weinsäure, (-)-Weinsäure oder (+)-10-Camphersulfonsäure, oder – sofern

10 es sich um Säuren handelt – mit chiralen Basen, etwa Brucin oder (-)-Ephedrin, gebildeten diastereomeren Salzen voneinander getrennt werden.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Arzneimittel, enthaltend mindestens eine wie oben definierte Verbindung der

15 allgemeinen Struktur (I), oder eines ihrer pharmazeutischen Salze, insbesondere das Hydrochlorid-Salz. Vorzugsweise enthält das erfindungsgemäße Arzneimittel mindestens eine der oben beispielhaft genannten Verbindungen in Substanz oder als pharmazeutisch annehmbares Salz und gegebenenfalls weitere Wirk- und Hilfsstoffe.

20 Diese erfindungsgemäßen Arzneimittel werden vorzugsweise in der Therapie von Schmerzzuständen, wie z.B. akuter Schmerz, chronischer Schmerz bzw. neuropathischer Schmerz, eingesetzt. Es hat sich auch gezeigt, daß die erfindungsgemäßen Arzneimittel auch zur Behandlung von

25 Migräne, inflammatorischen und/oder allergischen Reaktionen, Depressionen, Drogen- und/oder Alkoholmißbrauch, Gastritis, Diarrhoe, Harninkontinenz, cardiovaskulären Erkrankungen, Atemwegserkrankungen, Husten, seelischen Erkrankungen, neurodegenerativen Erkrankungen, Epilepsie, Schizophrenie, Morbus Alzheimer, Morbus Huntington, Morbus

30 Parkinson, cerebralen Ischämien, cerebralen Infarkten, durch erhöhten Aminosäurespiegel bedingten Psychosen, Schlaganfällen, Hirnödemen, Unterversorgungszuständen des zentralen Nervensystems, Hypoxie,

Anoxie, AIDS-Demens, Encephalomyelitis, Tourette-Syndrom, perinataler Asphyxie oder zur Anxiolyse erfolgreich eingesetzt werden können.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Anmeldung ist die Verwendung

5 von mindestens einem substituierten Amino-furan-2-yl-essigsäure-Derivat der Formel (I-A) oder substituiertem Amino-thien-2-yl-essigsäure-Derivat der Formel (I-B) zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Schmerz, Migräne, inflammatorischen und/oder allergischen Reaktionen, Depressionen, Drogen- und/oder Alkoholmissbrauch, Gastritis, Diarrhoe,

10 Harninkontinenz, cardiovaskulären Erkrankungen, Atemwegserkrankungen, Husten, seelischen Erkrankungen, neurodegenerativen Erkrankungen, Epilepsie, Schizophrenie, Morbus Alzheimer, Morbus Huntington, Morbus Parkinson, cerebralen Ischämien, cerebralen Infarkten, durch erhöhten Aminosäurespiegel bedingten Psychosen, Schlaganfällen, Hirnödemen,

15 Unterversorgungszuständen des zentralen Nervensystems, Hypoxie, Anoxie, AIDS-Demens, Encephalomyelitis, Tourette-Syndrom, perinataler Asphyxie oder zur Anxiolyse.

Ferner sind pharmazeutische Zusammensetzungen Gegenstand der

20 vorliegenden Erfindung, die mindestens eine Verbindung der wie oben definierten allgemeinen Struktur (I) in Substanz oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze sowie einen oder mehrere pharmazeutische Hilfsstoffe enthalten.

25 Die erfindungsgemäßen Arzneimittel, Medikamente und pharmazeutischen Zusammensetzungen können als flüssige, halbfeste oder feste Arzneiformen und in Form von z.B. Injektionslösungen, Tropfen, Säften, Sirupen, Sprays, Suspensionen, Granulaten, Tabletten, Pellets, transdermale therapeutische Systeme, Kapseln, Pflastern, Zäpfchen,

30 Salben, Cremes, Lotionen, Gelen, Emulsionen oder Aerosolen vorliegen und verabreicht werden und enthalten neben mindestens einer erfindungsgemäßen Verbindung der allgemeinen Struktur (I) je nach

galenischer Form und in Abhängigkeit vom Applikationsweg pharmazeutische Hilfsstoffe, wie z.B. Trägermaterialien, Füllstoffe, Lösungsmittel, Verdunnungsmittel, oberflächenaktive Stoffe, Farbstoffe, Konservierungsstoffe, Sprengmittel, Gleitmittel, Schmiermittel, Aromen und/oder Bindemittel. Diese Hilfsstoffe können beispielsweise sein: Wasser, Ethanol, 2-Propanol, Glycerin, Ethylenglycol, Propylenglycol, Polyethylenglycol, Polypropylenglycol, Glucose, Fructose, Lactose, Saccharose, Dextrose, Melasse, Stärke, modifizierte Stärke, Gelatine, Sorbitol, Inositol, Mannitol, mikrokristalline Cellulose, Methylcellulose, Carboxymethylcellulose, Celluloseacetat, Schellack, Cetylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Paraffine, Wachse, natürliche und synthetische Gummis, Akaziengummi, Alginate, Dextran, gesättigte und ungesättigte Fettsäuren, Stearinsäure, Magnesiumstearat, Zinkstearat, Glycerylstearat, Natriumlaurylsulfat, geniebare Ole, Sesamöl, Kokusnul, Erdnul, Sojabohnenöl, Lecithin, Natriumlactat, Polyoxyethylen- und -propylenfettsureester, Sorbitanfettsäureester, Sorbinsäure, Benzoesäure, Citronensäure, Ascorbinsäure, Tanninsäure, Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Magnesiumchlorid, Calciumchlorid, Magnesiumoxid, Zinkoxid, Siliciumdioxid, Titanoxid, Titandioxid, Magnesiumsulfat, Zinksulfat, Calciumsulfat, Pottasche, Calciumphosphat, Dicalciumphosphat, Kaliumbromid, Kaliumiodid, Talkum, Kaolin, Pectin, Crospovidon, Agar und Bentonit.

Die Auswahl der Hilfsstoffe sowie die einzusetzenden Mengen derselben hängt davon ab, ob das Arzneimittel/Medikament oral, subkutan, parenteral, intravenös, vaginal, pulmonal, intraperitoneal, transdermal, intramuskulär, nasal, buccal, rectal oder örtlich, zum Beispiel auf Infektionen an der Haut, der Schleimhäute und an den Augen, appliziert werden soll. Für die orale Applikation eignen sich u.a. Zubereitungen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulaten, Tropfen, Säften und Sirupen, für die parenterale, topische und inhalative Applikation Lösungen, Suspensionen, leicht rekonstituierbare Pulver zur Inhalation sowie Sprays.

Erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Struktur I in einem Depot in gelöster Form oder in einem Pflaster, gegebenenfalls unter Zusatz von die Hautpenetration fördernden Mitteln, sind geeignete percutane Applikationszubereitungen. Rektal, transmucosal, parenteral, oral oder

5 perkutan anwendbare Zubereitungsformen können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Struktur (I) verzögert freisetzen.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Arzneimittel und pharmazeutischen Zusammensetzungen erfolgt mit Hilfe von im Stand der Technik

10 der pharmazeutischen Formulierung wohlbekannten Mitteln, Vorrichtungen, Methoden und Verfahren, wie sie beispielsweise in "Remington's Pharmaceutical Sciences", Hrsg. A.R. Gennaro, 17. Ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), insbesondere in Teil 8, Kapitel 76 bis 93, beschrieben sind.

15 So kann z.B. für eine feste Formulierung, wie eine Tablette, der Wirkstoff des Arzneimittels, d.h. eine Verbindung der allgemeinen Struktur (I) oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze, mit einem pharmazeutischen Träger, z.B. herkömmlichen Tabletteninhaltsstoffen, wie

20 Maisstärke, Lactose, Saccharose, Sorbitol, Talkum, Magnesiumstearat, Dicalciumphosphat oder pharmazeutisch akzeptable Gummis, und pharmazeutischen Verdünnungsmitteln, wie z.B. Wasser, granuliert werden, um eine feste Zusammensetzung zu bilden, die eine erfindungsgemäße Verbindung oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon in

25 homogener Verteilung enthält. Unter einer homogenen Verteilung wird hier verstanden, daß der Wirkstoff gleichmäßig über die gesamte Zusammensetzung verteilt ist, so daß diese ohne weiteres in gleich wirksame Einheitsdosis-Formen, wie Tabletten, Pillen oder Kapseln, unterteilt werden kann. Die feste Zusammensetzung wird anschließend in

30 Einheitsdosis-Formen unterteilt. Die Tabletten oder Pillen des erfindungsgemäßen Arzneimittels bzw. der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen können auch überzogen oder auf andere Weise

kompondiert werden, um eine Dosisform mit verzögerter Freisetzung bereitzustellen. Geeignete Beschichtungsmittel sind u.a. polymere Säuren und Mischungen von polymeren Säuren mit Materialien wie z.B. Schellack, Cetylalkohol und/oder Celluloseacetat.

5

Die an den Patienten zu verabreichende Wirkstoffmenge variiert und ist abhängig vom Gewicht, dem Alter und der Krankheitsgeschichte des Patienten, sowie von der Applikationsart, der Indikation und dem Schweregrad der Erkrankung. Üblicherweise werden 0,1 bis 5000 mg/kg, 10 insbesondere 1 bis 500 mg/kg, vorzugsweise 2 bis 250 mg/kg Körpergewicht wenigstens einer erfindungsgemäßen Verbindung der allgemeinen Struktur (I) appliziert.

Nachfolgend wird die vorliegende Erfindung durch Beispiele weiter 15 erläutert, ohne sie darauf zu beschränken.

Beispiele

20 Vorbemerkungen

Die eingesetzten Chemikalien und Lösungsmittel wurden von Acros, Geel; Avocado, Port of Heysham; Aldrich, Deisenhofen; Fluka, Seelze; Lancaster, Mülheim; Maybridge, Tintagel; Merck, Darmstadt; Sigma, Deisenhofen bzw. TCI, Japan durch Kauf erworben oder nach üblichen und im Stand der 25 Technik bekannten Verfahren synthetisiert.

Dünnschichtchromatographische Untersuchungen wurden mit HPTLC-Fertigplatten, Kieselgel 60 F 254, der Firma E. Merck, Darmstadt, durchgeführt.

30

ESI-Massenspektren wurden aufgenommen mit einem LCQ Classic Massenspektrometer der Firma Finnigan, die ¹H-NMR-Spektren wurden mit

einem 300-MHz- Avance-DPX-300-NMR-Gerät oder einem 600-MHz-Avance-DRX-600-NMR-Gerät der Firma Bruker aufgenommen

Allgemeine Arbeitsvorschrift 1 (AAV 1)

5 Ein Rundbodenröhrchen aus Glas (Durchmesser 16 mm, Länge 125 mm) mit Gewinde wurde mit einem Magnetrührkern versehen und automatisiert mit einem Schraubdeckel mit Septum verschlossen. Das Röhrchen wurde von einem Roboter in einen auf 20 °C temperierten Rührblock gestellt. Nacheinander wurden die folgenden Reagenzien von einem Roboter
10 hinzupipettiert:

- 1 ml einer Lösung, die Trifluoressigsäure und die Aminkomponente (II) - jeweils 0,1M - enthält, in Acetonitril
- 1 ml einer 0,11 M Glyoxylsäurederivat-(III)-Lösung in Acetonitril
- 1 ml einer 0,3 M Furan(IV-A)- oder Thiophen(IV-B)-Lösung in Acetonitril

15

Das Reaktionsgemisch wurde bei 40°C in einem Rührblock 600 min lang gerührt. Danach wurde die Reaktionslösung abfiltriert. Das Röhrchen wurde dabei zweimal mit 1,5 ml einer 7,5 %igen NaHCO₃-Lösung gespült.

20 Anschließend wurde das Rack mit den Proben manuell auf eine Aufarbeitungsanlage gestellt. Das Reaktionsgemisch wurde auf einem Vortexer mit 2 ml Ethylacetat versetzt und geschüttelt. Zur Ausbildung der Phasengrenze wurde in der Zentrifuge kurz zentrifugiert. Die Phasengrenze
25 wurde optisch detektiert und die organische Phase abpipettiert. Im nächsten Schritt wurde die wäßrige Phase erneut mit 2 ml Ethylacetat versetzt, geschüttelt, zentrifugiert und die organische Phase abpipettiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über 2,4 g MgSO₄ (granuliert) getrocknet. Das Lösungsmittel wurde in einer Vakuumzentrifuge entfernt.
30 Jede Probe wurde mit ESI-MS und/oder NMR analysiert.

Durch die automatisierte Synthese wurde eine Gleichbehandlung aller Proben sowie eine ausgesprochen konstante Reaktionsführung gewährleistet.

- 5 Die synthetisierten und isolierten Verbindungen sind in Tabelle 1 wiedergegeben.

Tabelle 1

| Beispiel-Nr, | Verbindung | berechnete Molmasse | gefundene Molmasse |
|--------------|--|---------------------|-----------------------------------|
| 1 | (5-Methylsulfanyl-methyl-furan-2-yl)-(5-nitro-pyridin-2-ylamino)-essigsäure | 323,32 | 323,9; 278,1 (M-CO ₂) |
| 2 | (5-Brompyrimidin-2-ylamino)-(5-methylsulfanyl-methyl-furan-2-yl)-essigsäure | 358,21 | 356,9/359,0 |
| 3 | 5-[Carboxy-(3,5-dichlorpyridin-2-ylamino)-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäureethylester | 373,19 | 372,9/374,9 |
| 4 | 5-[Carboxy-(3,5-dibrompyridin-2-ylamino)-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäureethylester | 462,1 | 460,7/462,8 /464,8 |
| 5 | 5-[Carboxy-(3,5-dibrom-6-methyl-pyridin-2-ylamino)-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäureethylester | 476,13 | 474,9/476,9 /478,8 |
| 6 | (3,5-Dibrom-6-methyl-pyridin-2-ylamino)-(4-hydroxymethyl-furan-2-yl)-essigsäure | 420,06 | 420,9/422,9 |
| 7 | (3,5-Dichlor-pyridin-2-ylamino)-(4-methyl-thiophen-2-yl)-essigsäure | 317,19 | 316,9/318,9 |
| 8 | (2,4-Dibrom-5-methyl-phenylamino)-(4-methyl-thiophen-2-yl)-essigsäure | 419,14 | 420,8/422,8 |
| 9 | (4-Methyl-thiophen-2-yl)-(5-nitro-pyridin-2-ylamino)-essigsäure | 293,3 | 293,9; 248,2 (M-CO ₂) |
| 10 | (3,5-Dichlor-pyridin-2-ylamino)-furan-2-yl-essigsäure | 287,1 | 286,9/289,0 |
| 11 | (3,5-Dibrompyridin-2-ylamino)-furan-2-yl-essigsäure | 376,01 | 376,9/378,9 |
| 12 | (3,5-Dibrom-6-methyl-pyridin-2-ylamino)-furan-2-yl-essigsäure | 390,04 | 390,9/392,9 |
| 13 | (3-Chlor-5-trifluormethyl-pyridin-2-ylamino)-furan-2-yl-essigsäure | 320,65 | 320,9/322,9 |
| 14 | (5-Brompyrimidin-2-ylamino)-furan-2-yl-essigsäure | 298,1 | 297,0/299,0 |
| 15 | 5-[(3,5-Dichlor-phenylamino)-ethoxycarbonyl-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäuremethylester | 386,23 | 385,9/387,9 |
| 16 | (5-Hydroxy-4-phenylazo-1H-pyrazol-3-ylamino)-(5-methylsulfanyl-methyl-furan-2-yl)-essigsäureethylester | 415,47 | 416,0 |
| 17 | 3-[(Ethoxycarbonyl-(4-ethoxycarbonyl-5-methyl-furan-2-yl)-methyl)-amino]-1H-pyrazol-4-carbosäureethylester | 393,39 | 393,9 |
| 18 | 5-[(4-Cyano-5-methylsulfanyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-ethoxycarbonyl-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäureethylester | 392,43 | 392,9 |
| 19 | 5-[(4-Cyano-1H-pyrazol-3-ylamino)-ethoxycarbonyl-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäureethylester | 346,34 | 346,9 |
| 20 | 5-[(4-Brom-2-chlor-phenylamino)-ethoxycarbonyl-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäureethylester | 444,71 | 443,9/445,9 |
| 21 | 5-[(4-Cyano-phenylamino)-ethoxycarbonyl-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäureethylester | 356,37 | 357,0 |
| 22 | (4-Hydroxymethyl-furan-2-yl)-(5-hydroxy-4-phenylazo-1H-pyrazol-3-ylamino)-essigsäureethylester | 385,37 | 386,0 |
| 23 | (4-Cyano-5-methylsulfanyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-(4-hydroxymethyl-furan-2-yl)-essigsäureethylester | 336,36 | 336,9 |

| Beispiel-Nr, | Verbindung | berechnete Molmasse | gefundene Molmasse |
|--------------|--|---------------------|---|
| 24 | (4-Brom-2-chlor-phenylamino)-(4-hydroxymethyl-furan-2-yl)-essigsäureethylester | 388,64 | 387,9/389,9 |
| 25 | (3,5-Dichlor-phenylamino)-(4-hydroxymethyl-furan-2-yl)-essigsäureethylester | 344,19 | 344,0/346,0 |
| 26 | (5-Chlor-2-methyl-phenylamino)-[5-(furan-2-ylmethylsulfanyl)methyl]-furan-2-yl]-essigsäureethylester | 419,92 | 420,0 |
| 27 | (2,4-Dibrom-phenylamino)-(4-methyl-thiophen-2-yl)-essigsäure | 405,11 | (M-CO ₂) 358,2/360,2 /362,2 |
| 28 | (5-Chlor-2-methyl-phenylamino)-(5-methylsulfanyl)methyl-furan-2-yl]-essigsäure | 325,81 | 326,0 |
| 29 | (2-Ethyl-phenylamino)-(5-methylsulfanyl)methyl-furan-2-yl]-essigsäure | 305,39 | 306,0 |
| 30 | (4-sec-Butyl-phenylamino)-(5-methylsulfanyl)methyl-furan-2-yl]-essigsäure | 333,44 | 334,1 |
| 31 | (5-Methylsulfanyl)methyl-furan-2-yl)-(4-trifluormethoxy-phenylamino)-essigsäure | 361,33 | 362,0/ 316,2 (M-CO ₂) |
| 32 | (2-Isopropyl-phenylamino)-(5-methylsulfanyl)methyl-furan-2-yl]-essigsäure | 319,42 | 320,1 |
| 33 | (2,4-Dibrom-phenylamino)-(5-methylsulfanyl)methyl-furan-2-yl]-essigsäure | 435,14 | (M-CO ₂) 390,0/392,0 |
| 34 | (4-tert-Butyl-phenylamino)-(5-methylsulfanyl)methyl-furan-2-yl]-essigsäure | 333,44 | 334,0 |
| 35 | (5-Chlor-2-methyl-phenylamino)-[5-(furan-2-ylmethylsulfanyl)methyl]-furan-2-yl]-essigsäure | 391,87 | 392,0/394,0 |
| 36 | (2-Ethyl-phenylamino)-[5-(furan-2-ylmethylsulfanyl)methyl]-furan-2-yl]-essigsäure | 371,45 | 372,1 |
| 37 | (4-sec-Butyl-phenylamino)-[5-(furan-2-ylmethylsulfanyl)methyl]-furan-2-yl]-essigsäure | 399,5 | 400,1 |
| 38 | [5-(Furan-2-ylmethylsulfanyl)methyl]-furan-2-yl]-[2-isopropyl-phenylamino]-essigsäure | 385,48 | 386,2 |
| 39 | (4-tert-Butyl-phenylamino)-[5-(furan-2-ylmethylsulfanyl)methyl]-furan-2-yl]-essigsäure | 399,5 | 400,1 |
| 40 | 5-[Ethoxycarbonyl-(4-iod-phenylamino)-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäuremethylester | 443,23 | 442,1/444,0 /445,0 |
| 41 | 5-[(4-Chlor-2-methyl-phenylamino)-ethoxycarbonyl-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäuremethylester | 365,81 | 366,1/368,1 |
| 42 | 5-[Ethoxycarbonyl-(4-phenoxy-phenylamino)-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäuremethylester | 409,43 | 408,3/410,2 |
| 43 | 5-[Ethoxycarbonyl-(4-iod-phenylamino)-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäureethylester | 457,26 | 456,2/458,0 /459,1 |
| 44 | 5-[(2-Chlor-phenylamino)-ethoxycarbonyl-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäureethylester | 365,81 | 366,1/367,0 /368,1 |
| 45 | 5-[(4-Chlor-2-methyl-phenylamino)-ethoxycarbonyl-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäureethylester | 379,83 | 380,1/382,1 |
| 46 | 5-[(2-Chlor-4-fluor-phenylamino)-ethoxycarbonyl-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäureethylester | 383,8 | 384,1/385,0 |
| 47 | 5-[(Ethoxycarbonyl-(4-phenoxy-phenylamino)-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäureethylester | 423,46 | 422,4/424,2 |
| 48 | 5-[(2,3-Dichlor-phenylamino)-ethoxycarbonyl-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäureethylester | 400,25 | 400,0/402,0 |

| Beispiel-Nr, | Verbindung | berechnete Molmasse | gefundene Molmasse |
|--------------|--|---------------------|---|
| 49 | (4-Hydroxymethyl-furan-2-yl)-(4-iod-phenylamino)-essigsäureethylester | 401,19 | 402,2 |
| 50 | (2,4-Dichlor-phenylamino)-(4-hydroxymethyl-furan-2-yl)-essigsäureethylester | 344,19 | 344,2/346,2 |
| 51 | (4-Chlor-2-methyl-phenylamino)-(4-hydroxymethyl-furan-2-yl)-essigsäureethylester | 323,77 | 324,3 |
| 52 | (4-Hydroxymethyl-furan-2-yl)-(4-phenoxy-phenylamino)-essigsäureethylester | 367,4 | 368,3 |
| 53 | (2,3-Dichlor-phenylamino)-(4-hydroxymethyl-furan-2-yl)-essigsäureethylester | 344,19 | 344,1/346,1 |
| 54 | (2,3-Dichlor-phenylamino)-furan-2-yl-essigsäureethylester | 314,16 | 314,4/316,3 |
| 55 | 5-[Carboxy-(3,5-dibrom-6-methyl-pyridin-2-ylamino)-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäuremethylester | 462,1 | 460,9/462,9 /464,9 |
| 56 | (5-Methylsulfanyl methyl-furan-2-yl)-(pyrazin-2-ylamino)-essigsäure | 279,31 | 280,0 |
| 57 | (3,5-Dibrom-pyridin-2-ylamino)-(5-methylsulfanyl methyl-furan-2-yl)-essigsäure | 436,13 | 436,8/438,8 |
| 58 | (3,5-Dibrom-6-methyl-pyridin-2-ylamino)-(5-methylsulfanyl methyl-furan-2-yl)-essigsäure | 450,15 | 448,9/450,8 /452,8 |
| 59 | 5-[(4-Brom-2-chlor-phenylamino)-carboxy-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäuremethylester | 402,63 | (M-CO ₂) 356,4/358,4 /360,3 |
| 60 | 5-[Carboxy-(4-cyano-phenylamino)-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäuremethylester | 314,29 | (M-CO ₂) 269,4 |
| 61 | 5-[Carboxy-(3,5-dichlor-phenylamino)-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäuremethylester | 358,17 | 358,0/360,0 (M-CO ₂) 312,4 |
| 62 | 5-[Carboxy-(2-phenoxy-phenylamino)-methyl]-2,4-dimethyl-furan-3-carbonsäureethylester | 409,43 | 410,1 (M-CO ₂) 364,4 |
| 63 | 5-[(4-Brom-2-chlor-phenylamino)-carboxy-methyl]-2,4-dimethyl-furan-3-carbonsäureethylester | 430,68 | (M-CO ₂) 384,3/386,2 /388,2 |
| 64 | 5-[Carboxy-(4-cyano-phenylamino)-methyl]-2,4-dimethyl-furan-3-carbonsäureethylester | 342,35 | (M-CO ₂) 297,4 |
| 65 | 5-[Carboxy-(3,5-dichlor-phenylamino)-methyl]-2,4-dimethyl-furan-3-carbonsäureethylester | 386,23 | (M-CO ₂) 340,3/342,3 |
| 66 | 5-[(4-Brom-2-chlor-phenylamino)-carboxy-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäureethylester | 416,65 | 418,0, (M-CO ₂) 370,4/372,3 |
| 67 | 5-[Carboxy-(4-cyano-phenylamino)-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäureethylester | 328,32 | (M-CO ₂) 283,4 |
| 68 | 5-[Carboxy-(3,5-dichlor-phenylamino)-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäureethylester | 372,2 | 372,0/374,0 (M-CO ₂) 326,3 |
| 69 | (5-tert-Butyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-(4-hydroxymethyl-furan-2-yl)-essigsäure | 293,32 | 294,5 |
| 70 | (4-Brom-2-chlor-phenylamino)-(3-methyl-thiophen-2-yl)-essigsäure | 360,66 | (M-CO ₂) 314,4/316,3 /318,3 |
| 71 | (4-Cyano-phenylamino)-(3-methyl-thiophen-2-yl)-essigsäure | 272,32 | (M-CO ₂) 227,4 |

| Beispiel-Nr. | Verbindung | berechnete Molmasse | gefundene Molmasse |
|--------------|--|---------------------|--|
| 72 | (3,5-Dichlor-phenylamino)-(3-methyl-thiophen-2-yl)-essigsäure | 316,2 | (M-CO ₂) 270,4/272,4 |
| 73 | (3,5-Dichlor-phenylamino)-furan-2-yl-essigsäure | 286,11 | 286,3/288,3 (M-CO ₂) 240,6/242,5 |
| 74 | [5-(Furan-2-ylmethylsulfanyl methyl)-furan-2-yl]- (4-phenoxy-phenylamino)-essigsäureethylester | 463,55 | 464,0 |
| 75 | (5-Ethoxycarbonylmethyl-thiophen-2-yl)-(5-hydroxy-4-phenylazo-1H-pyrazol-3-ylamino)-essigsäureethylester | 457,5 | 458,0 |
| 76 | {5-[1-(4-Cyano-1H-pyrazol-3-ylamino)-3-methoxy-2-oxo-propyl]-thiophen-2-yl}-essigsäureethylester | 362,4 | 363,0 |
| 77 | (4-Ethyl-phenylamino)-(5-methylsulfanyl methyl-furan-2-yl)-essigsäure | 305,39 | 306,1, (M-CO ₂) 260,2 |
| 78 | (3-Chlor-2-methyl-phenylamino)-(5-methylsulfanyl methyl-furan-2-yl)-essigsäure | 325,81 | 326,0/328,0 (M-CO ₂) 280,2 |
| 79 | (4-Chlor-phenylamino)-(5-methylsulfanyl methyl-furan-2-yl)-essigsäure | 311,78 | 311,9/314,0 (M-CO ₂) 266,1 |
| 80 | (5-Methylsulfanyl methyl-furan-2-yl)-o-tolylamino-essigsäure | 291,36 | 292,1, (M-CO ₂) 246,2 |
| 81 | 5-[Carboxy-(4-chlor-3-trifluormethyl-phenylamino)-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäureethylester | 405,75 | (M-CO ₂) 360,2/362,1 |
| 82 | 5-[Carboxy-(2-chlor-phenylamino)-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäureethylester | 337,75 | 338,0, (M-CO ₂) 292,2 |
| 83 | 5-[Carboxy-(2-chlor-4-fluor-phenylamino)-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäureethylester | 355,74 | 356,8/358,9 (M-CO ₂) 310,2/312,2 |
| 84 | 5-[Carboxy-(4-chlor-2-fluor-phenylamino)-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäureethylester | 355,74 | (M-CO ₂) 310,2/312,2 |
| 85 | 5-[Carboxy-(2,3-dichlor-phenylamino)-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäureethylester | 372,2 | (M-CO ₂) 310,2/312,2 |
| 86 | (2,4-Dichlor-phenylamino)-(4-methyl-thiophen-2-yl)-essigsäure | 316,2 | (M-CO ₂) 270,3/272,3 |
| 87 | (4-Chlor-3-trifluormethyl-phenylamino)-(4-methyl-thiophen-2-yl)-essigsäure | 349,75 | (M-CO ₂) 304,4/306,3 |
| 88 | (2,4-Dichlor-phenylamino)-furan-2-yl-essigsäure | 286,11 | 286,3/288,1 (M-CO ₂) 240,4/242,4 |
| 89 | (4-Chlor-3-trifluormethyl-phenylamino)-furan-2-yl-essigsäure | 319,66 | (M-CO ₂) 274,5/276,5 |
| 90 | (4-Iod-phenylamino)-(5-methylsulfanyl methyl-furan-2-yl)-essigsäure | 403,23 | 403,9, (M-CO ₂) 358,1 |
| 91 | (2,4-Dichlor-phenylamino)-(5-methylsulfanyl methyl-furan-2-yl)-essigsäure | 346,23 | (M-CO ₂) 300,2/302,1 |
| 92 | (4-Chlor-3-trifluormethyl-phenylamino)-(5-methylsulfanyl methyl-furan-2-yl)-essigsäure | 379,78 | (M-CO ₂) 334,1/336,1 |
| 93 | (2-Chlor-phenylamino)-(5-methylsulfanyl methyl-furan-2-yl)-essigsäure | 311,78 | 312,0/314,0 (M-CO ₂) 366,2/368,2 |
| 94 | (4-Chlor-2-methyl-phenylamino)-(5-methylsulfanyl methyl-furan-2-yl)-essigsäure | 325,81 | 326,0/328,0 (M-CO ₂) 280,2/282,2 |

| Beispiel-Nr, | Verbindung | berechnete Molmasse | gefundene Molmasse |
|--------------|---|---------------------|--|
| 95 | (2-Chlor-4-fluor-phenylamino)-(5-methylsulfanylmethyl-furan-2-yl)-essigsäure | 329,77 | 330,0, (M-CO ₂) 284,2/286,2 |
| 96 | (2-Chlor-4-methyl-phenylamino)-(5-methylsulfanylmethyl-furan-2-yl)-essigsäure | 325,81 | 326,0/328,0 , (M-CO ₂) 280,2 |
| 97 | (2,3-Dichlor-phenylamino)-(5-methylsulfanylmethyl-furan-2-yl)-essigsäure | 346,23 | (M-CO ₂) 300,2/302,1 |
| 98 | [5-(Furan-2-ylmethylsulfanylmethyl)-furan-2-yl]-[4-iodo-phenylamino]-essigsäure | 469,29 | 470,1/471,7 |
| 99 | (4-Chlor-3-trifluormethyl-phenylamino)-[5-(furan-2-ylmethylsulfanylmethyl)-furan-2-yl]-essigsäure | 445,84 | 446,7/447,6 (M-CO ₂) 400,6/401,5 |
| 100 | (4-Chlor-2-methyl-phenylamino)-[5-(furan-2-ylmethylsulfanylmethyl)-furan-2-yl]-essigsäure | 391,87 | 392,5/393,4 |
| 101 | (2-Chlor-4-methyl-phenylamino)-[5-(furan-2-ylmethylsulfanylmethyl)-furan-2-yl]-essigsäure | 391,87 | 392,2/394,8 |
| 102 | (4-Chlor-3-trifluormethyl-phenylamino)-(5-ethoxycarbonylmethyl-thiophen-2-yl)-essigsäure | 421,82 | (M-CO ₂) 376,4/378,4 |
| 103 | (4-Acetyl-3,5-dimethyl-furan-2-yl)-(2-chlor-4-methyl-phenylamino)-essigsäure | 335,78 | (M-CO ₂) 290,3/292,2 |
| 104 | (4-Acetyl-3,5-dimethyl-furan-2-yl)-(2,3-dichlor-phenylamino)-essigsäure | 356,2 | (M-CO ₂) 310,3/312,2 |
| 106 | (3,5-Dichlor-phenylamino)-(5-methylsulfanylmethyl-furan-2-yl)-essigsäure | 346,23 | 345,9/347,9 300,0/302,0 (M-CO ₂) |
| 113 | (3-Chlor-phenylamino)-(5-mercaptomethyl-furan-2-yl)-essigsäure | 297,8 | 297,9 (MH) |
| 114 | (3,4-Dichlor-phenylamino)-(5-mercaptomethyl-furan-2-yl)-essigsäure | 332,2 | 332,0 (MH) |

Allgemeine Arbeitsvorschrift 2 (AAV 2)

3,5-Dichloranilin (10 mmol), Glyoxylsäure-Hydrat (11 mmol) und das Furan-Derivat (IV-A) bzw. Thiophen-Derivat (IV-B) (30 mmol) wurden in 10 ml Acetonitril gelöst und 14 Stunden bei 40°C gerührt. Der Reaktionsansatz

5 wurde eingeeengt und mittels RP4-Kieselgel-MPLC (Polygoprep 60-130 C4, Macherey-Nagel, Postfach 101352, D-52313 Düren, Deutschland) mit Methanol/Wasser-Gemischen unterschiedlicher Zusammensetzung und einem Zusatz von 0,1 %igem Eisessig gereinigt. Nach Einrotieren der Produktfraktionen wurde das Produkt als Öl isoliert.

10

Allgemeine Arbeitsvorschrift 3 (AAV 3) – Mikrowellen-Bestrahlung

Die Umsetzungen unter Mikrowellen-Bestrahlung wurden in einer Labor-Mikrowelle des Fabrikats MLS ETHOS 600 der Firma MLS-GmbH (D-88299 Leutkirch, Auenweg 37, Deutschland) durchgeführt.

15

Zur Synthese wurden die Reaktionskomponenten (II), (III) und (IV-A) bzw. (IV-B) sowie das Lösungsmittel in ein druckstables Teflongefäß gegeben, das mit einem Teflondeckel verschlossen und in eine Sicherungshalterung zum Ablassen von Überdruck eingespannt wurde. Die Kontrolle der

20 Reaktionstemperatur erfolgte in einem zweiten Teflongefäß, welches das gleiche Lösungsmittel enthielt, das bei der Synthese verwendet wurde. Die Temperatursteuerung erfolgte über eine interne Glasfaseroptik, die in einem Quarzrohr geführt und extern von einem Steuerungscomputer kontrolliert wurde.

25

3,5-Dichloranilin (10 mmol), Glyoxylsäure-Hydrat (11 mmol) und Furan-Derivat (IV-A) bzw. Thiophen-Derivat (IV-B) (30 mmol) wurden in 10 ml Acetonitril gelöst, in der Mikrowelle innerhalb einer Minute auf 50°C erhitzt und fünf Minuten bei dieser Temperatur belassen. Die Mikrowellenstrahlung

30 wurde mit einer Leistung von 800 Watt eingestrahlt, die durch einen Steuerungsrechner kontrolliert und nachreguliert wurde. Nach dem

Abkühlen wurde das Gefäß in Eiswasser gestellt, vorsichtig geöffnet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt.

Die Reinigung erfolgte mittels RP4-Kieselgel-MPLC (Polygoprep 60-130
5 C4, Macherey-Nagel, Postfach 101352, D-52313 Düren, Deutschland) mit Methanol/Wasser-Gemischen unterschiedlicher Zusammensetzung und einem Zusatz von 0,1 %igem Eisessig. Nach Einrotieren der Produktfraktionen wurde das Produkt als Öl isoliert.

10 Für die Herstellung des Hydrochlorid-Salzes wurde das Rohprodukt in Butan-2-on gelöst, unter Eiskühlung und Rühren mit äquimolarer Menge an Wasser und dann mit äquimolarer Menge an TMSCl versetzt. Nach Stehenlassen über Nacht wurde das ausgefallene HCl-Salz abgesaugt und getrocknet, oder die Fällung wurde durch Entfernen der Lösungsmittel im
15 Vakuum herbeigeführt.

Nachfolgend werden die ¹H-NMR-Daten einiger der nach den AAV 2 und 3 hergestellten Verbindungen wiedergegeben; die NMR-Daten wurden bei 600 MHz erhalten, wobei als Lösungsmittel *d*₆-DMSO verwendet wurde:
20
(3,5-Dichlor-phenylamino)-(thiophen-2-yl)-essigsäureethylester (115)
δ = 1,20 ppm (t, 3H, CH₃); 4,16 ppm (q, 2H, OCH₂); 5,65 ppm (d, 1H, α-CH); 6,65 ppm (s, 1H, Aryl-4-H); 6,80 ppm (s, 2H, Aryl-2-H und Aryl-6-H); 7,10 ppm (m, 1H, Thiophen-H); 7,20 ppm (d, 1H, Thiophen-H); 7,50 ppm
25 (d, 1H, Thiophen-H).

(4-Bromfuran-2-yl)-(3,5-dichlorphenylamino)-essigsäureethylester (116)
δ = 1,15 ppm (t, 3H, CH₃); 4,15 ppm (q, 2H, OCH₂); 5,50 ppm (d, 1H, α-CH); 6,60 ppm (s, 1H, Furan-H); 6,70 ppm (s, 1H, Furan-H); 6,75 ppm (s, 1H, Aryl-4-H); 6,80 ppm (s, 2H, Aryl-2-H und Aryl-6H); 7,80 ppm (d, 1H, α-NH).
30

(3,5-Dichlorphenylamino)-(5-propylthiophen-2-yl)-essigsäureethylester-Hydrochlorid (117-HCl)

$\delta = 0,95$ ppm (t, 3H, CH₃); 1,20 ppm (t, 3H, CH₃); 1,60 ppm (q, 2H, CH₂);

2,70 ppm (t, 2H, CH₂); 4,15 ppm (q, 2H, OCH₂); 4,80 ppm (s, 2H, α -NH₂⁺

5 und 1H, α -CH); 5,50 ppm (d, 1H, Thiophen-H); 6,40 ppm (d, 1H, Thiophen-H); 6,40 ppm (s, 1H, Aryl-4-H); 6,72 ppm (s, 2H, Aryl-2-H und Aryl-6-H).

(3,5-Dichlorphenylamino)-(3-methylthiophen-2-yl)-essigsäureethylester (118)

10 $\delta = 1,15$ ppm (t, 3H, CH₃); 2,20 ppm (s, 3H, 2-CH₃-Thiophen); 4,10 ppm (q, 2H, OCH₂); 5,50 ppm (d, 1H, α -CH); 6,65 ppm (s, 2H, Aryl-2-H und Aryl-6H); 6,80 ppm (d, 1H, Thiophen-H); 7,28 ppm (d, 1H, Thiophen-H).

(5-tert-Butylfuran-2-yl)-(3,5-dichlorphenylamino)-essigsäure (119)

15 $\delta = 1,22$ ppm (s, 9H, *tert*-Bu); 5,24 ppm (d, 1H, α -CH); 5,99 ppm (d, 1H, Furan-H); 6,26 ppm (d, 1H, Furan-H); 6,54 ppm (s, 1H, Aryl-4-CH); 6,73 ppm (s, 2H, Aryl-2H und Aryl-6H); 8,27 ppm (d, 1H, α -NH); 13,80 ppm (s (breit), 1H, CO₂H).

20 (5-*tert*-Butyl-furan-2-yl)-3,5-dichlorphenylamino)-essigsäure-Hydrochlorid (119-HCl)

$\delta = 1,25$ ppm (s, 9H, *tert*-Butyl); 5,30 ppm (m, 1H, α -CH); 6,00 ppm (d, 1H, Furyl-H); 6,30 ppm (d, 1H, Furyl-H); 6,65 ppm (m, 1H, α -NH); 6,70 ppm (s, 1H, Aryl-H); 6,75 ppm (s, 2H, Aryl-H).

25

(3,5-Dichlorphenylamino)-[5-(methylsulfanyl)methyl-furan-2-yl]-essigsäure (106)

$\delta = 2,02$ ppm (s, 3H, SCH₃); 3,69 ppm (s, 2H, CH₂S); 5,30 ppm (d, 1H, α -CH); 6,22 ppm (s, 1H, Furan-H); 6,37 ppm (s, 1H, Furan-H); 6,63 ppm (s,

30 1H, Aryl-4-H); 6,73 ppm (s, 2H, Aryl-2-H und Aryl-4H); 6,79 ppm (d, 1H, α -NH); 13,17 ppm (s (breit), 1H, CO₂H).

(3,5-Dichlorphenylamino)-[5-(methylsulfanyl)methyl-furan-2-yl]-essigsäure-Hydrochlorid (106-HCl)

δ = 2,08 ppm (s, 3H, SCH₃); 2,50 ppm (2, 2H, CH₂S); 3,70 ppm (s, 2H, α-NH₂⁺); 5,37 ppm (m, 1H, α-CH); 6,25 ppm (d, 1H, Furan-H); 6,40 ppm (d, 1H, Furan-H); 6,80 ppm (s, 1H, Aryl-4-H); 6,78 pm (s, 2H, Aryl-2-H und Aryl-6-H).

(3,5-Dichlorphenylamino)-(5-methylsulfanylmethylfuran-2-yl)-essigsäure

10 Natriumsalz (106-Na)

δ = 2,99 ppm (s, 3H, SCH₃); 3,65 ppm (s, 2H, CH₂S); 4,45 ppm (m, 1H, α-CH); 6,10 ppm (m, 3H, Aryl-H); 6,45 ppm (m, 1H, α-NH); 6,50 ppm (d, 1H, Thiophen-H); 6,55 ppm (d, 2H, Thiophen-H).

15 (3,5-Dichlorphenylamino)-[5-(furan-2-ylmethylsulfanylmethyl)-furan-2-yl]-essigsäure (122)

δ = 3,68 ppm (s, 2H, CH₂S); 3,73 (s, 2H, CH₂S); 5,33 (d, 1H, α-CH); 5,72 ppm (m, 1H, Furan-H); 6,26 ppm (d, 1H, Furan-H); 6,27 ppm (d, 1H, Furan-H); 6,36 ppm (d, 1H, Furan-H); 6,39 ppm (d, 1H, Furan-H); 6,64 ppm (s, 1H, Aryl-4-H); 6,74 ppm (s, 2H, Aryl-2-H und Aryl-6-H); 7,55 ppm (d, 1H, α-NH); 13,23 ppm (s (breit), 1H, CO₂H).

(3,5-Dichlorphenylamino)-[5-(furan-2-ylmethyldisulfanylmethyl)-furan-2-yl]-essigsäure (120)

δ = 3,73 ppm (s, 2H, CH₂S); 3,80 ppm (s, 2H, CH₂S); 5,35 ppm (d, 1H, α-CH); 6,24 ppm (m, 1H, Furan-H); 6,24 (d, 1H, Furan-H); 6,30 ppm (d, 1H, Furan-H); 6,38 ppm (s, 1H, Furan-H); 6,43 ppm (d, 1H, Furan-H); 6,43 ppm (s, 1H, Aryl-4-H); 6,74 ppm (s, 2H, Aryl-2-H und Aryl-6-H); 7,58 ppm (d, 1H, α-NH); 13,20 ppm (s (breit), 1H, CO₂H).

(3,5-Dichlorphenylamino)-(5-methyldisulfanyl methylfuran-2-yl)-essigsäure (121)

δ = 2,08 ppm (s, 3H, SCH₃); 3,96 ppm (s, 2H, CH₂S); 5,30 (d, 1H, α-CH);
6,32 ppm (d, 1H, Furan-H); 6,41 ppm (d, 1H, Furan-H); 6,61 ppm (s, 1H,
5 Aryl-4-H); 6,73 ppm (s, 2H, Aryl-2-H und Aryl-6-H); 8,25 ppm (d, 1H, α-NH);
13,19 ppm (s (breit), 1H, CO₂H).

(5-Acetylsulfanyl methyl-furan-2-yl)-(3,5-dichlorphenylamino)-essigsäure (110)

10 δ = 2,35 ppm (s, 3H, COCH₃); 4,13 ppm (s, 2H, CH₂S); 5,28 ppm (d, 1H, α-CH); 6,24 ppm (s, 1H, Furan-H); 6,35 (d, 1H, Furan-H); 6,63 ppm (s, 1H,
Aryl-4-H); 6,71 ppm (s, 2H, Aryl-2-H und Aryl-6-H); 8,29 ppm (d, 1H, α-NH);
13,13 ppm (s (breit), 1H, CO₂H).

15 (5-Acetoxy methylfuran-2-yl)-(3,5-dichlorphenylamino)-essigsäure (123)

Molmasse (ber.): 358,18 g/mol; gef. 356,0.

δ = 2,05 ppm (s, 3H, COCH₃); 5,00 ppm (s, 2H, CH₂O); 5,20 ppm (m, 1H,
α-CH); 6,40 - 6,50 ppm (m, 2H, Furyl-H); 6,60 ppm (s, 1H, Aryl-H); 6,65
ppm (s, 2H, Aryl-H); 6,80 ppm (d, 1H, α-NH).

20

Weitere nach AAV 2 und AAV 3 hergestellte Verbindungen sind in Tabelle 2 wiedergegeben.

Tabelle 2

| Beispiel-Nr. | Verbindung | berechnete Molmasse | gefundene Molmasse |
|--------------|--|---------------------|------------------------------|
| 106 | (3,5-Dichlor-phenylamino)-(5-methylsulfanylmethyl-furan-2-yl)-essigsäure | 412,3 | 410,2 (M-H) 366,2 (M-CO2) |
| 107 | (3,5-Dichlor-phenylamino)-(5-mercaptomethyl-furan-2-yl)-essigsäure | 332,2 | 330,1 (M-H) 286,1 (M-CO2) |
| 108 | (3,5-Dichlor-phenylamino)-(5-methyl-thiophen-2-yl)-essigsäure | 316,2 | 314,0 (M-H) 270,2 (M-CO2) |
| 109 | (3,5-Dichlor-phenylamino)-(5-hydroxymethyl-thiophen-2-yl)-essigsäure | 332,2 | 331,9 (M-H) 286,1 (M-CO2) |
| 110 | (5-Acetylsulfanylmethyl-furan-2-yl)-(3,5-dichlor-phenylamino)-essigsäure | 374,2 | 372,3 (M-H) 327,6 (M-CO2) |
| 111 | (3,5-Dichlor-phenylamino)-(5-ethyl-thiophen-2-yl)-essigsäure | 330,2 | 328,0 (M-H) 284,2 (M-CO2) |
| 112 | (3,5-Dichlor-phenylamino)-(5-n-propyl-thiophen-2-yl)-essigsäure | 344,3 | 342,0 (M-H) 298,2 (M-CO2) |

Allgemeine Arbeitsvorschrift 4 (AAV 4)

Die Synthesen erfolgten analog zu dem von N. A. Petasis et al., *Tetrahedron* (1997), 16463-16470, beschriebenen Synthese-Verfahren:

In 50 ml Dichlormethan wurden 10 mmol Glyoxylsäure-Hydrat gelöst, unter
5 Röhren 10 mmol Anilin-Komponente (II) und 10 mmol der Boronsäure des
Furan- bzw. Thiophen-Derivats (IV-A) bzw. (IV-B) zugegeben und über
Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das ausgefallene Produkt wurde
abgesaugt, mit wenig kaltem Dichlormethan nachgewaschen und die
Substanz im Hochvakuum getrocknet. Es wurden farblose Feststoffe
10 erhalten.

Nachfolgend werden die ^1H -NMR-Daten einiger der nach der AAV 4
hergestellten Verbindungen wiedergegeben; die NMR-Daten wurden bei
300 MHz bzw. 600 MHz erhalten, wobei als Lösungsmittel d_6 -DMSO
15 verwendet wurde:

(3,5-Dichlorphenylamino)-thiophen-3-yl)-essigsäure (124)

Molmasse (ber.): 302,18 g/mol; gef. 301,9.

20 δ = 5,25 ppm (m, 1H, α -CH); 6,65 ppm (s, 1H, Aryl-H); 6,70 ppm (s, 2H,
Aryl-H); 7,85 ppm (m, 1H, α -NH); 7,15 ppm (d, 1H, Thiophen-H); 7,50 -
7,60 ppm (dd, 2H, Thiophen-H); 13,00 (s (breit), 1H, COOH).

(3,5-Dichlorphenylamino)-(4-methylthiophen-2-yl)-essigsäure (126)

Molmasse (ber.): 358,18 g/mol; gef. 317,1.

25 δ = 2,20 ppm (2, 3H, CH_3); 5,40 ppm (d, 1H, α -CH); 6,65 ppm (s, 1H, Aryl-
H); 6,75 ppm (s, 2H, Aryl-H); 6,90 ppm (d, 1H, α -NH); 7,00 - 7,10 ppm (s,
2H, Thiophen-H); 13,30 ppm (s (breit), 1H, COOH).

(3,5-Dichlorphenylamino)-(5-methylthiophen-2-yl)-essigsäure (125)

30 Molmasse (ber.): 358,18 g/mol; gef. 316,2.

δ = 2,40 ppm (s, 3H, CH_3); 5,40 ppm (d, 1H, α -CH); 6,60 - 6,70 ppm (m,
2H, α -NH und Aryl-H); 6,70 ppm (s, 2H, Aryl-H); 6,90 ppm (d, 1H,

Thiophen-H); 6,95 ppm (d, 1H, Thiophen-H); 13,30 ppm (s (breit), 1H, COOH).

(3,5-Dichlorphenylamino)-(5-methylthiophen-2-yl)-essigsäure-Natriumsalz
(125-Na)

5 δ = 2,40 ppm (s, 3H, CH₃); 5,30 ppm (d, 1H, α -CH); 6,60 - 6,80 ppm (m, 4H, α -NH und Aryl-H); 6,85 ppm (d, 1H, Thiophen-H); 6,90 ppm (d, 1H, Thiophen-H).

10 (5-Chlorthiophen-2-yl)-(3,5-dichlorphenylamino)-essigsäure (127)

Molmasse (ber.): 336,63 g/mol; gef. 335,7.

δ = 5,50 ppm (d, 1H, α -CH); 6,65 ppm (s, 1H, α -NH); 6,70 ppm (s, 1H, Aryl-H); 6,80 ppm (s, 2H, Aryl-H); 7,00 ppm (d, 1H, Thiophen-H); 7,05 ppm (d, 1H, Thiophen-H); 13,50 ppm (s (breit), 1H, COOH).

15

(3,5-Dichlorphenylamino)-(5-chlorthiophen-2-yl)-essigsäure-Natriumsalz
(127-Na)

δ = 4,55 ppm (d, 1H, δ -CH); 6,55 ppm (s, 1H, Aryl-H); 6,60 ppm (s, 2H, Aryl-H); 6,75 ppm (d, 1H, Thiophen-H); 6,85 ppm (d, 1H, Thiophen-H).

20

Rezeptorbindungs-Studien (Glycin-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptorkanals)

Die Untersuchungen zur Bestimmung der Affinität der erfindungsgemäßen
5 Verbindungen der Formel (I) zur Glycin-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptorkanals wurden an Hirnmembranhomogenaten (Homogenat von Cortex- und Hippocampus-Areal aus dem Hirn von männlichen Ratten, Stamm Wistar) durchgeführt (B.M. Baron , B.W. Siegel, B.L. Harrison, R.S. Gross, C. Hawes and P.Towers, Journal of Pharmacology and
10 Experimental Therapeutics, (1996), Vol. 279, S. 62).

Hierzu wurden Cortex und Hippocampus aus frisch entnommenen Rattengehirnen freipräpariert und in 5 mmol/l TRIS-Aacetatpuffer, 0,32 mol/l Saccharose pH 7,4 (10 ml/g Frischgewicht) mit einem Potter-Homogenisator (Fa. Braun/Melsungen; 10 Kolbenhübe bei 500 Upm) unter Eiskühlung homogenisiert und anschließend für 10 Minuten bei 1.000 g und 4°C zentrifugiert. Der erste Überstand wurde gesammelt und das Sediment erneut mit 5 mmol/l TRIS-Aacetatpuffer, 0,32 mol/l Saccharose pH 7,4 (5 ml/g ursprüngliches Frischgewicht) mit dem Potter-Homogenisator (10
15 Kolbenhübe bei 500 Upm) unter Eiskühlung homogenisiert und für 10 Minuten bei 1.000 g und 4°C zentrifugiert. Der resultierende Überstand wurde mit dem Überstand aus der ersten Zentrifugation vereinigt und bei 17.000 g für 20 Minuten bei 4°C zentrifugiert. Der Überstand nach dieser Zentrifugation wurde verworfen und das Membransediment mit 5 mmol/l
20 TRIS-Aacetatpuffer pH 8,0 (20 ml/g ursprüngliches Frischgewicht) aufgenommen und mit 10 Kolbenhüben bei 500 Upm homogenisiert.
25

Anschließend wurde das Membranhomogenat für 1 Stunde bei 4°C inkubiert für 30 Minuten bei 50.000 g und 4°C zentrifugiert. Der Überstand wurde verworfen und das Zentrifugenrörchen mit dem Membransediment mit Parafilm verschlossen und für 24 Stunden bei -20°C eingefroren. Am folgenden Tag wurde das Membransediment aufgetaut und mit eiskaltem 5

mmol/l TRIS-Acetatpuffer, 0,1 % Saponin (w/v) pH 7,0 (10 ml/g ursprüngliches Frischgewicht) aufgenommen und mit 10 Kolbenhüben bei 500 Upm homogenisiert und anschließend für 20 Minuten bei 50.000 g und 4°C zentrifugiert. Der resultierende Überstand wurde verworfen und das

5 Sediment in einem kleinen Volumen mit 5 mmol/l TRIS-Acetatpuffer pH 7,0 (ca. 2 ml/g ursprüngliches Frischgewicht) aufgenommen und erneut mit 10 Kolbenhüben bei 500 Upm homogenisiert. Nach Bestimmung des Proteingehaltes wurde das Membranhomogenat mit 5 mmol/l TRIS-Acetatpuffer pH 7,0 auf eine Proteinkonzentration von 10 mg Protein/ml eingestellt und in Aliquoten bis zur Testung eingefroren.

10

Für den Rezeptorbindungstest wurden Aliquote aufgetaut, 1:10 mit 5 mmol/l TRIS-Acetatpuffer pH 7,0 verdünnt, mit 10 Kolbenhüben bei 500 Upm mit dem Potter-Homogenisator (10 Kolbenhübe bei 500 Upm) unter Eiskühlung 15 homogenisiert und für 60 Minuten bei 55.000 g bei 4°C zentrifugiert. Der Überstand wurde dekantiert und das Membransediment mit eiskaltem 50 mmol/l TRIS-Acetatpuffer pH 7,0 auf eine Proteinkonzentration von 1 mg/ml eingestellt und erneut mit 10 Kolbenhüben bei 500 Upm homogenisiert und unter Rühren auf einem Magnetrührer im Eisbad in Suspension gehalten.

20 Von diesem Membranhomogenat wurden jeweils 100 µl je 1 ml-Ansatz im Rezeptorbindungstest eingesetzt (0,1 mg Protein/ml im Endansatz).

Im Bindungstest wurde als Puffer 50 mmol/l TRIS-Acetatpuffer pH 7,0 sowie als radioaktiver Ligand 1 nmol/l (³H)-MDL 105.519 (B.M. Baron et al. 25 1996) eingesetzt. Der Anteil an unspezifischer Bindung wurde in Anwesenheit von 1 mmol/l Glycin bestimmt.

In weiteren Ansätzen wurden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Konzentrationsreihen zugegeben und die Verdrängung des radioaktiven 30 Liganden aus seiner spezifischen Bindung an die Glycin-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptorkanals ermittelt. Die jeweiligen Dreifachansätze wurden über 120 Minuten bei 4°C inkubiert und anschließend zur Bestimmung des

an das Membranhomogenat gebundenen radioaktiven Liganden mittels Filtration durch Glasfaser-Filtermatten (GF/B) geerntet. Die auf den Glasfaser-Filtern zurückgehaltene Radioaktivität wurde nach Zugabe von Szintillator im β -Counter gemessen.

5

Die Affinität der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Glycin-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptorkanals wurde als IC₅₀ (Konzentration mit 50 % Verdrängung des radioaktiven Liganden aus seiner spezifischen Bindung) nach dem Massenwirkungsgesetz mittels nichtlinearer Regression berechnet und ist in Tabelle 3 nach Umrechnung (nach der Cheng-Prusoff-Beziehung) als Ki-Wert (Mittelwert +/- Standardabweichung von 3 unabhängigen Versuchen) oder als prozentualer Anteil des gebundenen radioaktiven Liganden s.o., der bei einer Konzentration von 10 μ M der zu testenden erfindungsgemäßen Substanz aus seiner spezifischen Bindung verdrängt wird, angegeben

10

15

Tabelle 3

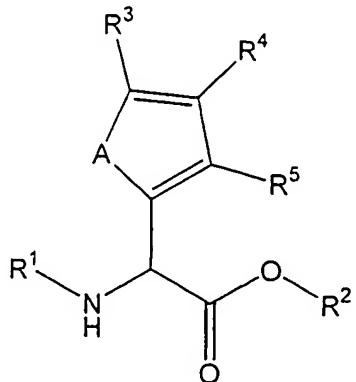
| Beispiels-Nr. und Verbindung | Glycin-Bindungsstelle des NMDA-Rezeptorkanals | |
|---|---|--------------------------|
| | K _i (µmol) | Verdrängung (%, 10 µmol) |
| 106 (3,5-Dichlor-phenylamino)-(5-methylsulfanylmethyl-furan-2-yl)-essigsäure | | 65 |
| 106-HCl (3,5-Dichlor-phenylamino)-(5-methylsulfanylmethyl-furan-2-yl)-essigsäure-Hydrochlorid | | 91 |
| 106-Na (3,5-Dichlor-phenylamino)-(5-methylsulfanylmethyl-furan-2-yl)-essigsäure-Natrium | 2,980 | 78 |
| 107 (3,5-Dichlor-phenylamino)-(5-mercaptopethyl-furan-2-yl)-essigsäure | | 101 |
| 109 (3,5-Dichlor-phenylamino)-(5-hydroxymethyl-thiophen-2-yl)-essigsäure | | 66 |
| 110 (5-Acetylsulfanylmethyl-furan-2-yl)-(3,5-dichlor-phenylamino)-essigsäure | 0,120 | 104 |
| 111 (3,5-Dichlor-phenylamino)-(5-ethyl-thiophen-2-yl)-essigsäure | | 44 |
| 113 (3-Chlor-phenylamino)-(5-mercaptopethyl-furan-2-yl)-essigsäure | | 99 |
| 114 (3,4-Dichlor-phenylamino)-(5-mercaptopethyl-furan-2-yl)-essigsäure | | 45 |
| 119-HCl (5-tert.-Butylfuran-2-yl)-(3,5-dichlorphenylamino)-essigsäure-Hydrochlorid | | 91 |
| 120 (3,5-Dichlorphenylamino)-(5-(furan-2-ylmethyldisulfanylmethyl)-furan-2-yl)-essigsäure | 0,470 | 103 |
| 121 (3,5-Dichlorphenylamino)-(5-methyldisulfanylmethylfuran-2-yl)-essigsäure | 0,290 | 106 |
| 123 (5-Acetoxymethylfuran-2-yl)-(3,5-dichlorphenylamino)-essigsäure | 5,03 | 60 |
| 125-Na (3,5-Dichlorphenylamino)-(5-methylthiophen-2-yl)-essigsäure-Natriumsalz | 5,03 | 63 |
| 126 (3,5-Dichlorphenylamino)-(4-methylthiophen-2-yl)-essigsäure | 15,38 | 52 |
| 127 (5-Chlorthiophen-2-yl)-(3,5-dichlorphenylamino)-essigsäure | 2,57 | 68 |
| 127-Na (3,5-Dichlorphenylamino)-(5-chlorthiophen-2-yl)-essigsäure-Natriumsalz | | 72 |

**Pharmazeutische Formulierung eines erfindungsgemäßen
Arzneimittels**

5 1 g des Hydrochlorids von (3,5-Dichlorphenylamino)-(5-methyldisulfanyl-methylfuran-2-yl)-essigsäure (121) wurde in 1 l Wasser für Injektionszwecke bei Raumtemperatur gelöst und anschließend durch Zugabe von Natriumchlorid auf isotone Bedingungen eingestellt.

Ansprüche

1. Verbindung der allgemeinen Struktur (I), oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon,



5

I

worin

A Sauerstoff oder Schwefel bedeutet,

10 R¹ Aryl, (C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, Heterocycll oder (C₁₋₆-Alkyl)-Heterocycll bedeutet,

R² H, C₁₋₁₂-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, (C₁₋₆-Alkyl)-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl, (C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, Heterocycll oder (C₁₋₆-Alkyl)-Heterocycll bedeutet,

R³, R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander H, OH, SH, F, Cl, Br, I, -CN, NO₂, C₁₋₁₂-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, (C₁₋₆-Alkyl)-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl, (C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, Heterocycll, (C₁₋₆-Alkyl)-Heterocycll, -SiR⁶R⁷R⁸, -(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-R⁹ mit n = 1, 2, 3 oder 4 und m = 0, 1, 2, 3 oder 4, -(CH₂)_o-S_p-(CH₂)_q-R¹⁰ mit o = 1, 2, 3 oder 4, p = 1 oder 2 und q = 0, 1, 2, 3 oder 4, -(CH₂)_r-CO₂R¹¹ mit r = 0, 1, 2, 3 oder

4, $-(\text{CH}_2)_s-\text{OCOR}^{12}$ mit $s = 0, 1, 2, 3$ oder 4 , oder
 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{13}$ bedeuten,

R^6 , R^7 und R^8 unabhängig voneinander C₁₋₆-Alkyl oder Phenyl
5 bedeuten

R^9 und R^{10} unabhängig voneinander H, CH₃, Aryl, Heterocycl₁₋₄ oder –C(=O)–C₁₋₆–Alkyl, –C(=O)–(C₁₋₆–Alkyl)–Aryl oder –C(=O)–Aryl bedeuten.

10

R^{11} H, C₁₋₆-Alkyl oder CH₂-Phenyl bedeutet,

R^{12} C₁₋₆-Alkyl oder Aryl bedeutet,

15

R^{13} H, C₁₋₆-Alkyl, Aryl, Heterocyclyl oder NR¹⁴R¹⁵ bedeuten.

R^{14} und R^{15} unabhängig voneinander H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, (C₁₋₆-Alkyl)-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl, (C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl oder (C₁₋₆-Alkyl)-Heterocyclyl bedeuten oder zusammen $-(CH_2)_k-$ mit k = 4, 5 oder 6 bilden.

wohei

| | |
|----|---|
| 25 | Alkyl für einen nichtcyclischen Kohlenwasserstoff-Rest steht, der geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder einfach substituiert oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert ist. |
|----|---|

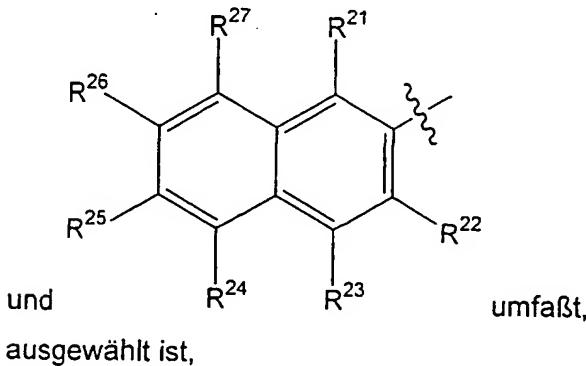
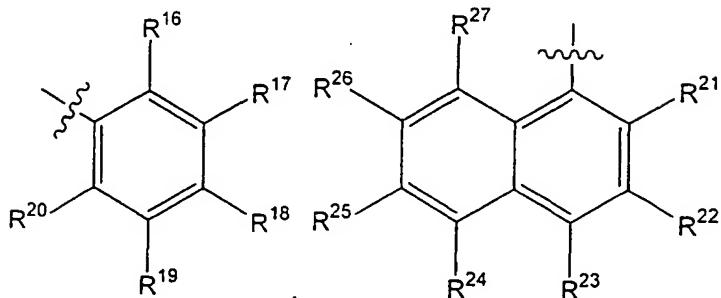
30 Cycloalkyl für einen alicyclischen Kohlenwasserstoff-Rest steht, der gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder

einfach substituiert oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert ist,

Aryl

ein Rest ist, der aus der Gruppe, die

5



und umfaßt,
ausgewählt ist,

10

Heterocycl für einen monocyclischen oder polycyclischen
organischen Rest steht, in dem mindestens 1 Cyclus 1
Heteroatom oder 2, 3, 4 oder 5 gleiche oder
verschiedene Heteroatome enthält, die aus der Gruppe,
die N, O und S enthält, ausgewählt sind, wobei der
Rest gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert
oder einfach substituiert oder mehrfach gleich oder
verschieden substituiert ist,

15

R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶ und R²⁷
unabhängig voneinander H, OR²⁸, S(O)_tR²⁹ mit t = 0, 1
20 oder 2, SO₂OR³⁰, F, Cl, Br, I, -CN, NO₂, C₁₋₁₂-Alkyl,
C₃₋₈-Cycloalkyl, (C₁₋₆-Alkyl)-C₃₋₈-Cycloalkyl, Phenyl oder

(C₁₋₆-Alkyl)-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder einfach substituiert oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert ist, Heterocycll, (C₁₋₆-Alkyl)-Heterocycll, -CO₂R³¹ oder -NR³²R³³ bedeuten,

5

R²⁸, R²⁹, R³⁰ und R³¹ unabhängig voneinander H, C₁₋₁₂-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, (C₁₋₆-Alkyl)-C₃₋₈-Cycloalkyl, Phenyl oder (C₁₋₆-Alkyl)-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder einfach substituiert oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert ist, Heterocycll, (C₁₋₆-Alkyl)-Heterocycll oder -NR³⁴R³⁵ bedeuten,

10

und

15

R³² und R³³ unabhängig voneinander H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, (C₁₋₆-Alkyl)-C₃₋₈-Cycloalkyl, Phenyl, (C₁₋₆-Alkyl)-Phenyl, Heterocycll oder (C₁₋₆-Alkyl)-Heterocycll bedeuten oder zusammen -(CH₂)_h- mit h = 4, 5 oder 6 bilden

20

und

25

R³⁴ und R³⁵ unabhängig voneinander H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, (C₁₋₆-Alkyl)-C₃₋₈-Cycloalkyl, Phenyl, (C₁₋₆-Alkyl)-Phenyl, Heterocycll oder (C₁₋₆-Alkyl)-Heterocycll bedeuten oder zusammen -(CH₂)_g- mit g = 4, 5 oder 6 bilden,

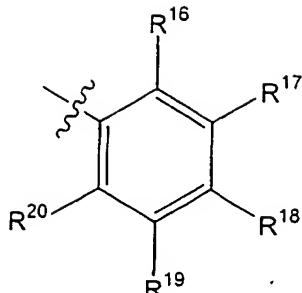
wobei (4-Methoxy-phenylamino)-thien-2-yl-essigsäure ausgenommen ist.

30

2. Verbindung nach Anspruch 1, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, in Form des Racemats, in Form der reinen Enantiomeren oder Diastereomeren oder in Form von

Mischungen der Enantiomeren oder Diastereomeren in einem beliebigen Mischungsverhältnis.

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, oder eines ihrer
 5 pharmazeutisch annehmbaren Salze,
 dadurch gekennzeichnet, daß
 R¹ Aryl oder Heterocycl¹ bedeutet,
 R² H, C₁₋₁₂-Alkyl, (C₁₋₆-Alkyl)-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl oder
 (C₁₋₆-Alkyl)-Aryl bedeutet,
 10 R³, R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander H, OH, SH, Cl, Br,
 C₁₋₁₂-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, (C₁₋₆-Alkyl)-C₃₋₈-Cycloalkyl,
 Aryl, (C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, Heterocycl¹, (C₁₋₆-Alkyl)-
 Heterocycl¹, -SiR⁶R⁷R⁸, -(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-R⁹ mit n =
 15 1, 2, 3 oder 4 und m = 0, 1 oder 2, -(CH₂)_o-S_p-(CH₂)_q-
 R¹⁰ mit o = 1, 2, 3 oder 4, p = 1 oder 2 und q = 0, 1
 oder 2, -(CH₂)_r-CO₂R¹¹ mit r = 0, 1, 2 oder 3, -(CH₂)_s-
 OC(=O)R¹² mit s = 0, 1 oder 2 oder -C(=O)R¹³
 bedeuten,
 R⁶, R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander C₁₋₆-Alkyl oder Phenyl
 20 bedeuten,
 R⁹ und R¹⁰ unabhängig voneinander H, CH₃, Aryl, Heterocycl¹
 oder -C(=O)-C₁₋₆-Alkyl, -C(=O)-(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl oder
 -C(=O)-Aryl bedeuten,
 R¹¹ H, C₁₋₆-Alkyl oder CH₂-Phenyl bedeutet,
 25 R¹² C₁₋₆-Alkyl oder Aryl bedeutet,
 R¹³ C₁₋₆-Alkyl oder Aryl bedeuten,
 wobei



Aryl für R^{16} steht,

Heterocycl¹ wie in Anspruch 1 definiert ist,

Heterocycl¹ für einen monocyclischen oder bicyclischen
organischen Rest steht, in dem mindestens 1 Cyclus 5-
oder 6-gliedrig ist und 1 Heteroatom oder 2 gleiche
oder verschiedene Heteroatome enthält, ausgewählt
aus der Gruppe, die N, O und S enthält, wobei der Rest
gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder
einfach substituiert oder mehrfach gleich oder
verschieden substituiert ist,

5

R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} und R^{20} unabhängig voneinander H, OR²⁸,

$S(O)_tR^{29}$ mit t = 0 oder 2, SO₂OR³⁰, F, Cl, Br, I, -CN,

NO₂, C₁₋₁₂-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, (C₁₋₆-Alkyl)-C₃₋₈-
Cycloalkyl, Phenyl oder (C₁₋₆-Alkyl)-Phenyl, wobei

10

Phenyl unsubstituiert oder einfach substituiert oder
mehrfach gleich oder verschieden substituiert ist,

Heterocycl¹, (C₁₋₆-Alkyl)-Heterocycl¹, -CO₂R³¹ oder
-NR³²R³³ bedeuten,

15

R^{28} , R^{29} , R^{30} und R^{31} unabhängig voneinander H, C₁₋₆-Alkyl
oder Phenyl bedeuten

und

R^{32} und R^{33} unabhängig voneinander H, C₁₋₆-Alkyl, (C₁₋₆-Alkyl)-
Phenyl bedeuten oder zusammen -(CH₂)_h- mit h = 4, 5
oder 6 bilden.

20

4. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze,

dadurch gekennzeichnet, daß

R¹ Aryl oder Heterocycl² bedeutet,

R² H, Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, tert-Butyl,
n-Hexyl bedeutet,

5 R³, R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander H, OH, SH, Br, Cl, C₁₋₆-Alkyl, 2-Furyl, 3-Furyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, -SiR⁶R⁷R⁸, -CH₂OH, -CH₂-O-(C=O)-CH₃, -(CH₂)_p-(CH₂)_q-R¹⁰, p = 1 oder 2 und q = 0 oder 1, -(CH₂)_r-CO₂R¹¹ mit r = 0 oder 1 oder -COR¹³ bedeuten,

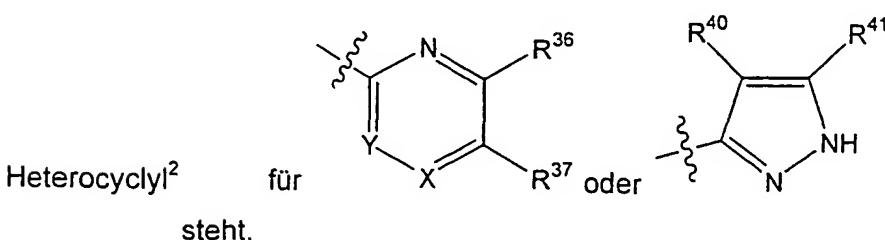
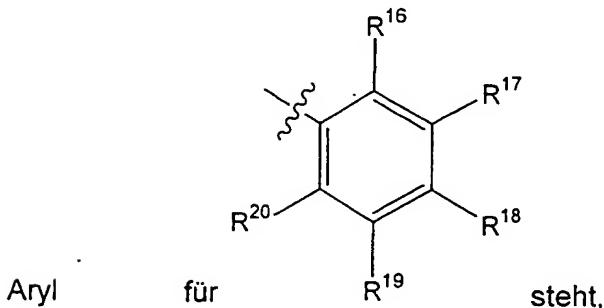
10 R⁶, R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander Methyl, tert-Butyl oder Phenyl bedeuten,

R¹⁰ H, Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Furyl, 2-Thienyl oder -(C=O)-CH₃ bedeutet,

R¹¹ H, Methyl, Ethyl oder tert-Butyl bedeutet,

15 R¹³ Methyl bedeutet,

wobei



20 R¹⁶, R¹⁷, R¹⁸, R¹⁹ und R²⁰ unabhängig voneinander H, OR²⁸, S(O)_tR²⁹ mit t = 0, F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, 2-Butyl, iso-Butyl, tert-Butyl,

n-Pentyl, Neopentyl, Isopentyl, n-Hexyl, iso-Hexyl, CF₃
oder -CO₂R³¹ bedeuten,

R²⁸, R²⁹ und R³¹ unabhängig voneinander H, Methyl, Ethyl, -CF₃
oder Phenyl bedeuten,

5 X-Y für CR³⁸-CR³⁹, CR³⁸-N oder N-CR³⁹ steht,
R³⁶, R³⁷, R³⁸ und R³⁹ unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I,
-CN, -NO₂, -OH, -SH, C₁₋₆-Alkyl oder -CF₃ bedeuten,
und

10 R⁴⁰ und R⁴¹ unabhängig voneinander H, F, Cl, Br, I, -CN, -OH, -O-
C₁₋₆-Alkyl, -SH, -S-C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₈-Alkyl, CO₂-C₁₋₆-Alkyl
oder -N=N-Aryl bedeuten.

5. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, oder eines ihrer
pharmazeutisch annehmbaren Salze,

15 dadurch gekennzeichnet, daß

R¹ Aryl oder Heterocycl² bedeutet,

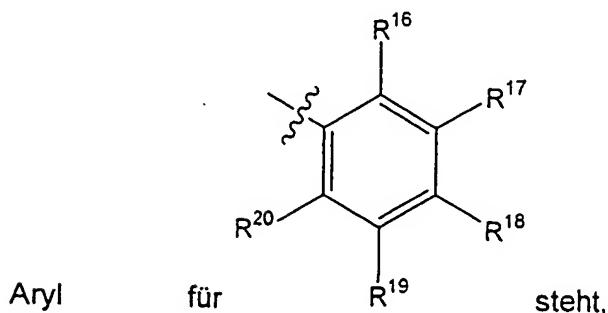
R² H, Methyl, Ethyl oder tert-Butyl bedeutet,

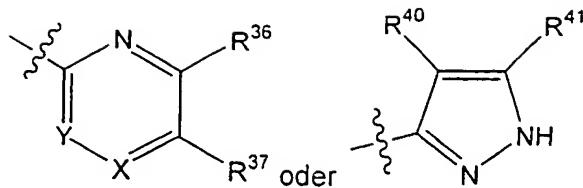
20 R³ H, Cl, Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, tert-
Butyl, -CH₂OH, -CH₂SH, -CH₂-S-CH₃, -CH₂-S-CH₂-
Furan-2-yl, -CH₂-O-(C=O)-CH₃, -CH₂-S-(C=O)-CH₃, -
CH₂-S-S-CH₃, -CH₂-S-S-CH₂-Furan-2-yl, -CH₂-
CO₂Methyl oder -CH₂-CO₂Ethyl bedeutet,

25 R⁴ H, Br, Methyl, Ethyl, -CH₂OH, -CO₂Methyl, -CO₂Ethyl
oder -C(=O)Methyl bedeutet,

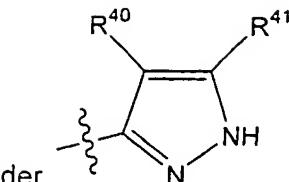
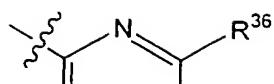
R⁵ H, Methyl oder Ethyl bedeutet,

wobei



Heterocycl²

für



steht,

R¹⁶H, -O-Phenyl, F, Cl, Br, Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-
Propyl oder tert-Butyl bedeutet,

5

R¹⁷H, Cl, Methyl, Ethyl oder CF₃ bedeutet,R¹⁸H, F, Cl, Br, I, -CN, -O-CH₃, -O-CF₃, -O-Phenyl, Methyl,
Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl, n-Butyl, 2-Butyl oder tert-Butyl
bedeutet,R¹⁹

H, Cl, Br, Methyl oder Ethyl bedeutet,

10

R²⁰

H oder Methyl bedeutet,

X-Y

für CR³⁸-CR³⁹, CR³⁸-N oder N-CR³⁹ steht,R³⁶

H, Methyl oder Ethyl bedeutet

R³⁷H, NO₂, Cl, Br, Methyl oder CF₃ bedeutet;R³⁸

H bedeutet,

15

R³⁹

H, Cl oder Br bedeutet,

R⁴⁰H, -N=N-Phenyl, -CN, CO₂H, CO₂-Methyl oder CO₂-
Ethyl bedeutet,

und

20

R⁴¹H, OH, SH, S-Methyl, Methyl, Ethyl, n-Propyl, 2-Propyl,
n-Butyl oder tert-Butyl bedeutet.

6. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze, dadurch gekennzeichnet, daß

R¹

4-Trifluormethoxy-phenyl, 2-Phenoxy-phenyl, 4-

25

Phenoxy-phenyl, 2-Chlor-phenyl, 4-Chlor-phenyl, 4-Iod-
phenyl, 4-Cyano-phenyl, 2-Methyl-phenyl, 2-Ethyl-
phenyl, 4-Ethyl-phenyl, 2-(2-Propyl)-phenyl, 4-(2-Butyl)-
phenyl, 4-tert-Butyl-phenyl, 2,4-Dichlorphenyl, 2,3-
Dichlorphenyl, 3,5-Dichlorphenyl, 2,4-Dibrom-phenyl, 4-

| | | |
|---|----------------|--|
| | | Chlor-2-fluor-phenyl, 2-Chlor-4-fluor-phenyl, 4-Brom-2-chlor-phenyl, 2-Chlor-4-Iod-phenyl, 3-Chlor-2-methyl-phenyl, 4-Chlor-2-methyl-phenyl, 5-Chlor-2-methyl-phenyl, 2-Chlor-4-methyl-phenyl, 4-Chlor-3-trifluormethyl-phenyl, 2,4-Dibrom-5-methyl-phenyl, 5-Nitro-pyridin-2-yl, 3,5-Dibrom-pyridin-2-yl, 3,5-Dichlor-pyridin-2-yl, 3-Chlor-5-Trifluormethyl-pyridin-2-yl, 3,5-Dibrom-6-methyl-pyridin-2-yl, Pyrazin-2-yl, 5-Brom-pyrimidin-2-yl, 4-Carboxyethyl-pyrazol-3-yl, 4-Cyano-pyrazol-3-yl, 5-tert-Butyl-pyrazol-3-yl, 5-Hydroxy-4-(4-Phenylazo)-pyrazol-3-yl oder 4-Cyano-5-methylsulfanyl-pyrazol-3-yl bedeutet, |
| 0 | R ² | H oder Ethyl bedeutet, |
| 5 | R ³ | H, Cl, Methyl, Ethyl, n-Propyl, tert-Butyl, -CH ₂ OH, -CH ₂ SH, -CH ₂ S-CH ₃ , -CH ₂ -S-CH ₂ -Furan-2-yl, -CH ₂ -O-(C=O)-CH ₃ , -CH ₂ -S-(C=O)-CH ₃ , -CH ₂ -S-S-CH ₃ , -CH ₂ -S-S-CH ₂ -Furan2-yl oder -CH ₂ -CO ₂ Eethyl bedeutet, |
| 0 | R ⁴ | H, Br, Methyl, -CH ₂ OH, -CO ₂ Methyl, -CO ₂ Eethyl oder -C(=O)CH ₃ bedeutet, |
| 0 | R ⁵ | H oder Methyl bedeutet. |

25 7. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze, dadurch gekennzeichnet, daß R¹ 3,5-Dichlorphenyl bedeutet und R² H bedeutet.

8. Verbindung nach Anspruch 1 oder 2, oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung aus der Gruppe ausgewählt ist, die

30 • (5-Methylsulfanyl-methyl-furan-2-yl)-(5-nitro-pyridin-2-ylamino)-essigsäure

- (5-Brompyrimidin-2-ylamino)-(5-methylsulfanyl/methyl-furan-2-yl)-essigsäure
- 5-[Carboxy-(3,5-dichlorpyridin-2-ylamino)-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäureethylester
- 5 • 5-[Carboxy-(3,5-dibrompyridin-2-ylamino)-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäureethylester
- 5-[Carboxy-(3,5-dibrom-6-methyl-pyridin-2-ylamino)-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäureethylester
- 10 • (3,5-Dibrom-6-methyl-pyridin-2-ylamino)-(4-hydroxymethyl-furan-2-yl)-essigsäure
- (3,5-Dichlor-pyridin-2-ylamino)-(4-methyl-thiophen-2-yl)-essigsäure
- (2,4-Dibrom-5-methyl-phenylamino)-(4-methyl-thiophen-2-yl)-essigsäure
- 15 • (4-Methyl-thiophen-2-yl)-(5-nitro-pyridin-2-ylamino)-essigsäure
- (3,5-Dichlor-pyridin-2-ylamino)-furan-2-yl-essigsäure
- (3,5-Dibrompyridin-2-ylamino)-furan-2-yl-essigsäure
- (3,5-Dibrom-6-methyl-pyridin-2-ylamino)-furan-2-yl-essigsäure
- 20 • (3-Chlor-5-trifluormethyl-pyridin-2-ylamino)-furan-2-yl-essigsäure
- (5-Brompyrimidin-2-ylamino)-furan-2-yl-essigsäure
- 5-[(3,5-Dichlor-phenylamino)-ethoxycarbonyl-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäuremethylester
- (5-Hydroxy-4-phenylazo-1H-pyrazol-3-ylamino)-(5-methylsulfanyl/methyl-furan-2-yl)-essigsäureethylester
- 25 • 3-{{[Ethoxycarbonyl-(4-ethoxycarbonyl-5-methyl-furan-2-yl)-methyl]-amino}-1H-pyrazol-4-carbosäureethylester}
- 5-[(4-Cyano-5-methylsulfanyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-ethoxycarbonyl-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäureethylester
- 5-[(4-Cyano-1H-pyrazol-3-ylamino)-ethoxycarbonyl-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäureethylester
- 30

- 5-[(4-Brom-2-chlor-phenylamino)-ethoxycarbonyl-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäureethylester
- 5-[(4-Cyano-phenylamino)-ethoxycarbonyl-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäureethylester

5 • (4-Hydroxymethyl-furan-2-yl)-(5-hydroxy-4-phenylazo-1H-pyrazol-3-ylamino)-essigsäureethylester

 • (4-Cyano-5-methylsulfanyl-1H-pyrazol-3-ylamino)-(4-hydroxymethyl-furan-2-yl)-essigsäureethylester

 • (4-Brom-2-chlor-phenylamino)-(4-hydroxymethyl-furan-2-yl)-essigsäureethylester

10 • (3,5-Dichlor-phenylamino)-(4-hydroxymethyl-furan-2-yl)-essigsäureethylester

 • (5-Chlor-2-methyl-phenylamino)-[5-(furan-2-ylmethylsulfanyl)methyl]-furan-2-yl]-essigsäureethylester

15 • (2,4-Dibrom-phenylamino)-(4-methyl-thiophen-2-yl)-essigsäure

 • (5-Chlor-2-methyl-phenylamino)-(5-methylsulfanyl)methyl-furan-2-yl)-essigsäure

 • (2-Ethyl-phenylamino)-(5-methylsulfanyl)methyl-furan-2-yl)-essigsäure

20 • (4-sec-Butyl-phenylamino)-(5-methylsulfanyl)methyl-furan-2-yl)-essigsäure

 • (5-Methylsulfanyl)methyl-furan-2-yl)-(4-trifluormethoxy-phenylamino)-essigsäure

 • (2-Isopropyl-phenylamino)-(5-methylsulfanyl)methyl-furan-2-yl)-essigsäure

25 • (2,4-Dibrom-phenylamino)-(5-methylsulfanyl)methyl-furan-2-yl)-essigsäure

 • (4-*tert*-Butyl-phenylamino)-(5-methylsulfanyl)methyl-furan-2-yl)-essigsäure

30 • (5-Chlor-2-methyl-phenylamino)-[5-(furan-2-ylmethylsulfanyl)methyl]-furan-2-yl]-essigsäure

- (2-Ethyl-phenylamino)-[5-(furan-2-ylmethylsulfanyl)methyl]-furan-2-yl]-essigsäure
- (4-sec-Butyl-phenylamino)-[5-(furan-2-ylmethylsulfanyl)methyl]-furan-2-yl]-essigsäure
- 5 • [5-(Furan-2-ylmethylsulfanyl)methyl]-furan-2-yl]-(2-isopropyl-phenylamino)-essigsäure
- (4-*tert*-Butyl-phenylamino)-[5-(furan-2-ylmethylsulfanyl)methyl]-furan-2-yl]-essigsäure
- 5-[Ethoxycarbonyl-(4-iod-phenylamino)-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäuremethylester
- 10 • 5-[(4-Chlor-2-methyl-phenylamino)-ethoxycarbonyl-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäuremethylester
- 5-[Ethoxycarbonyl-(4-phenoxy-phenylamino)-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäuremethylester
- 5-[Ethoxycarbonyl-(4-iod-phenylamino)-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäureethylester
- 15 • 5-[(2-Chlor-phenylamino)-ethoxycarbonyl-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäureethylester
- 5-[(4-Chlor-2-methyl-phenylamino)-ethoxycarbonyl-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäureethylester
- 20 • 5-[(2-Chlor-4-fluor-phenylamino)-ethoxycarbonyl-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäureethylester
- 5-[Ethoxycarbonyl-(4-phenoxy-phenylamino)-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäureethylester
- 25 • 5-[(2,3-Dichlor-phenylamino)-ethoxycarbonyl-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäureethylester
- (4-Hydroxymethyl-furan-2-yl)-(4-iod-phenylamino)-essigsäureethylester
- (2,4-Dichlor-phenylamino)-(4-hydroxymethyl-furan-2-yl)-essigsäureethylester
- 30

- (4-Chlor-2-methyl-phenylamino)-(4-hydroxymethyl-furan-2-yl)-essigsäureethylester
- (4-Hydroxymethyl-furan-2-yl)-(4-phenoxy-phenylamino)-essigsäureethylester
- 5 • (2,3-Dichlor-phenylamino)-(4-hydroxymethyl-furan-2-yl)-essigsäureethylester
- (2,3-Dichlor-phenylamino)-furan-2-yl-essigsäureethylester
- 5-[Carboxy-(3,5-dibrom-6-methyl-pyridin-2-ylamino)-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäuremethylester
- 10 • (5-Methylsulfanyl-methyl-furan-2-yl)-(pyrazin-2-ylamino)-essigsäure
- (3,5-Dibrom-pyridin-2-ylamino)-(5-methylsulfanyl-methyl-furan-2-yl)-essigsäure
- (3,5-Dibrom-6-methyl-pyridin-2-ylamino)-(5-methylsulfanyl-methyl-furan-2-yl)-essigsäure
- 15 • 5-[(4-Brom-2-chlor-phenylamino)-carboxy-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäuremethylester
- 5-[Carboxy-(4-cyano-phenylamino)-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäuremethylester
- 20 • 5-[Carboxy-(3,5-dichlor-phenylamino)-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäuremethylester
- 5-[Carboxy-(2-phenoxy-phenylamino)-methyl]-2,4-dimethyl-furan-3-carbonsäureethylester
- 5-[(4-Brom-2-chlor-phenylamino)-carboxy-methyl]-2,4-dimethyl-furan-3-carbonsäureethylester
- 25 • 5-[Carboxy-(4-cyano-phenylamino)-methyl]-2,4-dimethyl-furan-3-carbonsäureethylester
- 5-[Carboxy-(3,5-dichlor-phenylamino)-methyl]-2,4-dimethyl-furan-3-carbonsäureethylester
- 30 • 5-[(4-Brom-2-chlor-phenylamino)-carboxy-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäureethylester

- 5-[Carboxy-(4-cyano-phenylamino)-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäureethylester
- 5-[Carboxy-(3,5-dichlor-phenylamino)-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäureethylester

5 • (5-*tert*-Butyl-1*H*-pyrazol-3-ylamino)-(4-hydroxymethyl-furan-2-yl)-essigsäure

10 • (4-Brom-2-chlor-phenylamino)-(3-methyl-thiophen-2-yl)-essigsäure

 • (4-Cyano-phenylamino)-(3-methyl-thiophen-2-yl)-essigsäure

 • (3,5-Dichlor-phenylamino)-(3-methyl-thiophen-2-yl)-essigsäure

 • (3,5-Dichlor-phenylamino)-furan-2-yl-essigsäure

 • [5-(Furan-2-ylmethylsulfanyl methyl)-furan-2-yl]-(4-phenoxy-phenylamino)-essigsäureethylester

15 • (5-Ethoxycarbonylmethyl-thiophen-2-yl)-(5-hydroxy-4-phenylazo-1*H*-pyrazol-3-ylamino)-essigsäureethylester

 • {5-[1-(4-Cyano-1*H*-pyrazol-3-ylamino)-3-methoxy-2-oxo-propyl]-thiophen-2-yl}-essigsäureethylester

 • (4-Ethyl-phenylamino)-(5-methylsulfanyl methyl-furan-2-yl)-essigsäure

20 • (3-Chlor-2-methyl-phenylamino)-(5-methylsulfanyl methyl-furan-2-yl)-essigsäure

 • (4-Chlor-phenylamino)-(5-methylsulfanyl methyl-furan-2-yl)-essigsäure

 • (5-Methylsulfanyl methyl-furan-2-yl)-o-tolylamino-essigsäure

25 • 5-[Carboxy-(4-chlor-3-trifluormethyl-phenylamino)-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäureethylester

 • 5-[Carboxy-(2-chlor-phenylamino)-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäureethylester

 • 5-[Carboxy-(2-chlor-4-fluor-phenylamino)-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäureethylester

30

- 5-[Carboxy-(4-chlor-2-fluor-phenylamino)-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäureethylester
- 5-[Carboxy-(2,3-dichlor-phenylamino)-methyl]-2-methyl-furan-3-carbonsäureethylester

5 • (2,4-Dichlor-phenylamino)-(4-methyl-thiophen-2-yl)-essigsäure

- (4-Chlor-3-trifluormethyl-phenylamino)-(4-methyl-thiophen-2-yl)-essigsäure
- (2,4-Dichlor-phenylamino)-furan-2-yl-essigsäure
- (4-Chlor-3-trifluormethyl-phenylamino)-furan-2-yl-essigsäure

10 • (4-Iod-phenylamino)-(5-methylsulfanylmethyl-furan-2-yl)-essigsäure

- (2,4-Dichlor-phenylamino)-(5-methylsulfanylmethyl-furan-2-yl)-essigsäure
- (4-Chlor-3-trifluormethyl-phenylamino)-(5-methylsulfanylmethyl-furan-2-yl)-essigsäure

15 • (2-Chlor-phenylamino)-(5-methylsulfanylmethyl-furan-2-yl)-essigsäure

- (4-Chlor-2-methyl-phenylamino)-(5-methylsulfanylmethyl-furan-2-yl)-essigsäure

20 • (2-Chlor-4-fluor-phenylamino)-(5-methylsulfanylmethyl-furan-2-yl)-essigsäure

- (2-Chlor-4-methyl-phenylamino)-(5-methylsulfanylmethyl-furan-2-yl)-essigsäure
- (2,3-Dichlor-phenylamino)-(5-methylsulfanylmethyl-furan-2-yl)-essigsäure

25 • [5-(Furan-2-ylmethysulfanylmethyl)-furan-2-yl]-(4-iodo-phenylamino)-essigsäure

- (4-Chlor-3-trifluormethyl-phenylamino)-[5-(furan-2-ylmethysulfanylmethyl)-furan-2-yl]-essigsäure

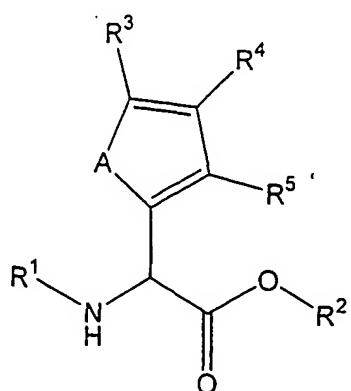
30 • (4-Chlor-2-methyl-phenylamino)-[5-(furan-2-ylmethysulfanylmethyl)-furan-2-yl]-essigsäure

- (2-Chlor-4-methyl-phenylamino)-[5-(furan-2-ylmethylsulfanyl) methyl]-furan-2-yl]-essigsäure
- (4-Chlor-3-trifluormethyl-phenylamino)-(5-ethoxycarbonylmethyl-thiophen-2-yl)-essigsäure
- 5 • (4-Acetyl-3,5-dimethyl-furan-2-yl)-(2-chlor-4-methyl-phenylamino)-essigsäure
- (4-Acetyl-3,5-dimethyl-furan-2-yl)-(2,3-dichlor-phenylamino)-essigsäure
- 10 • (3,5-Dichlor-phenylamino)-(5-methylsulfanyl)methyl-furan-2-yl)-essigsäure
- (3-Chlor-phenylamino)-(5-mercaptomethyl-furan-2-yl)-essigsäure
- (3,4-Dichlor-phenylamino)-(5-mercaptomethyl-furan-2-yl)-essigsäure
- 15 • (3,5-Dichlor-phenylamino)-(5-mercaptomethyl-furan-2-yl)-essigsäure
- (3,5-Dichlor-phenylamino)-(5-methyl-thiophen-2-yl)-essigsäure
- (3,5-Dichlor-phenylamino)-(5-hydroxymethyl-thiophen-2-yl)-essigsäure
- 20 • (5-Acetylsulfanyl)methyl-furan-2-yl)-(3,5-dichlor-phenylamino)-essigsäure
- (3,5-Dichlor-phenylamino)-(5-ethyl-thiophen-2-yl)-essigsäure
- (3,5-Dichlor-phenylamino)-(5-n-propyl-thiophen-2-yl)-essigsäure
- (3,5-Dichlor-phenylamino)-[5-(furan-2-ylmethylsulfanyl)methyl]-furan-2-yl]-essigsäure
- 25 • (3-Chlor-phenylamino)-(5-mercaptomethyl-furan-2-yl)-essigsäure
- (3,4-Dichlor-phenylamino)-(5-mercaptomethyl-furan-2-yl)-essigsäure
- (3,5-Dichlor-phenylamino)-(thiophen-2-yl)-essigsäureethylester
- (4-Bromfuran-2-yl-(3,5-dichlor-phenylamino)-essigsäureethylester
- 30 • (3,5-Dichlor-phenylamino)-(5-propylthiophen-2-yl)-essigsäureethylester

- (3,5-Dichlor-phenylamino)-(3-methylthiophen-2-yl)-essigsäureethylester
- (5-tert-Butylfuran-2-yl)-(3,5-dichlor-phenylamino)-essigsäure
- (3,5-Dichlorphenylamino)-[5-(furan-2-ylmethyldisulfanylmethyl)-furan-2-yl]-essigsäure
- 5 • (3,5-Dichlorphenylamino)-(5-methyldisulfanylmethylfuran-2-yl)-essigsäure
- (3,5-Dichlorphenylamino)-[5-(furan-2-ylmethylsulfanylmethyl)-furan-2-yl]-essigsäure
- 10 • 5-Acetoxyethylfuran-2-yl-(3,5-dichlorphenylamino)-essigsäure
- (3,5-Dichlorphenylamino)-thiophen-3-yl-essigsäure
- (3,5-Dichlorphenylamino)-(5-methylthiophen-2-yl)-essigsäure
- (3,5-Dichlorphenylamino)-(4-methylthiophen-2-yl)-essigsäure
- (5-Chlorthiophen-2-yl)-(3,5-dichlorphenylamino)-essigsäure

15 enthält.

9. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Struktur (I), oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze,



20

I

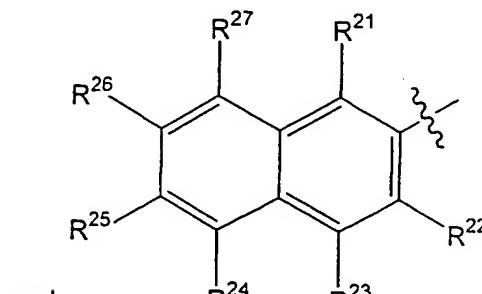
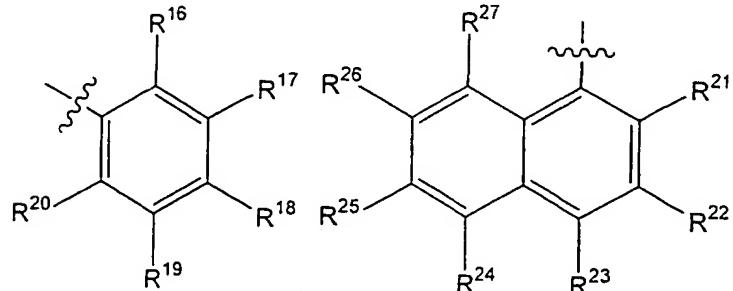
worin

A Sauerstoff oder Schwefel bedeutet,

| | | |
|----|-------------------------|--|
| | R^1 | Aryl, (C_{1-6} -Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl oder (C_{1-6} -Alkyl)-Heterocyclyl bedeutet, |
| | R^2 | H, C_{1-12} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, (C_{1-6} -Alkyl)- C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl, (C_{1-6} -Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl oder (C_{1-6} -Alkyl)-Heterocyclyl bedeutet, |
| 5 | R^3 , R^4 und R^5 | unabhängig voneinander H, OH, SH, F, Cl, Br, I, -CN, NO ₂ , C_{1-12} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, (C_{1-6} -Alkyl)- C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl, (C_{1-6} -Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl, (C_{1-6} -Alkyl)-Heterocyclyl, -SiR ⁶ R ⁷ R ⁸ , -(CH ₂) _n -O-(CH ₂) _m -R ⁹ mit n = 1, 2, 3 oder 4 und m = 0, 1, 2, 3 oder 4, -(CH ₂) _o -S _p -(CH ₂) _q -R ¹⁰ mit o = 1, 2, 3 oder 4, p = 1 oder 2 und q = 0, 1, 2, 3 oder 4, -(CH ₂) _r -CO ₂ R ¹¹ mit r = 0, 1, 2, 3 oder 4, -(CH ₂) _s -OCOR ¹² mit s = 0, 1, 2, 3 oder 4, oder -COR ¹³ bedeuten, |
| 10 | R^6 , R^7 und R^8 | unabhängig voneinander C_{1-6} -Alkyl oder Phenyl bedeuten, |
| | R^9 und R^{10} | unabhängig voneinander H, CH ₃ , Aryl, Heterocyclyl oder -C(=O)- C_{1-6} -Alkyl, -C(=O)-(C ₁₋₆ -Alkyl)-Aryl oder -C(=O)-Aryl bedeuten, |
| 15 | R^{11} | H, C_{1-6} -Alkyl oder CH ₂ -Phenyl bedeutet, |
| | R^{12} | C_{1-6} -Alkyl oder Aryl bedeutet, |
| | R^{13} | H, C_{1-6} -Alkyl, Aryl, Heterocyclyl oder NR ¹⁴ R ¹⁵ bedeuten, |
| 20 | R^{14} und R^{15} | unabhängig voneinander H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, (C_{1-6} -Alkyl)- C_{3-8} -Cycloalkyl, Aryl, (C_{1-6} -Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl oder (C_{1-6} -Alkyl)-Heterocyclyl bedeuten oder zusammen -(CH ₂) _k - mit k = 4, 5 oder 6 bilden, |
| 25 | wobei | |
| | Alkyl | für einen nichtcyclischen Kohlenwasserstoff-Rest steht, der geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder einfach substituiert oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert ist, |
| 30 | | |

Cycloalkyl für einen alicyclischen Kohlenwasserstoff-Rest steht, der gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder einfach substituiert oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert ist,

5 Aryl ein Rest ist, der aus der Gruppe, die



und umfaßt, ausgewählt ist,

Heterocyclyl für einen monocyklischen oder polycyclischen organischen Rest steht, in dem mindestens 1 Cyclus 1 Heteroatom oder 2, 3, 4 oder 5 gleiche oder verschiedene Heteroatome enthält, die aus der Gruppe, die N, O und S enthält, ausgewählt sind, wobei der Rest gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder einfach substituiert oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert ist,

10

15

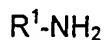
20

$R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}$ und R^{27} unabhängig voneinander H, OR^{28} , $S(O)_tR^{29}$ mit $t = 0, 1$ oder 2, SO_2OR^{30} , F, Cl, Br, I, -CN, NO_2 , C_{1-12} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, (C_{1-6} -Alkyl)- C_{3-8} -Cycloalkyl, Phenyl oder (C_{1-6} -Alkyl)-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder

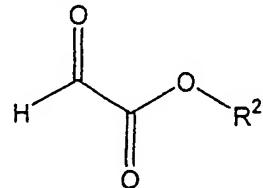
einfach substituiert oder mehrfach gleich oder
verschieden substituiert ist, Heterocyclyl, (C_{1-6} -Alkyl)-
Heterocyclyl, $-CO_2R^{31}$ oder $-NR^{32}R^{33}$ bedeuten,
 R²⁸, R²⁹, R³⁰ und R³¹ unabhängig voneinander H, C_{1-12} -Alkyl,
 5 C₃₋₈-Cycloalkyl, (C_{1-6} -Alkyl)-C₃₋₈-Cycloalkyl, Phenyl oder
(C_{1-6} -Alkyl)-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder
einfach substituiert oder mehrfach gleich oder
verschieden substituiert ist, Heterocyclyl, (C_{1-6} -Alkyl)-
Heterocyclyl oder $-NR^{34}R^{35}$ bedeuten,
 10 R³² und R³³ unabhängig voneinander H, C_{1-6} -Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl,
(C_{1-6} -Alkyl)-C₃₋₈-Cycloalkyl, Phenyl, (C_{1-6} -Alkyl)-Phenyl,
Heterocyclyl oder (C_{1-6} -Alkyl)-Heterocyclyl bedeuten
oder zusammen $-(CH_2)_h-$ mit h = 4, 5 oder 6 bilden
und
 15 R³⁴ und R³⁵ unabhängig voneinander H, C_{1-6} -Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl,
(C_{1-6} -Alkyl)-C₃₋₈-Cycloalkyl, Phenyl, (C_{1-6} -Alkyl)-Phenyl,
Heterocyclyl oder (C_{1-6} -Alkyl)-Heterocyclyl bedeuten
oder zusammen $-(CH_2)_g-$ mit g = 4, 5 oder 6 bilden,

10 dadurch gekennzeichnet, daß

ein Amin der allgemeinen Struktur (II)



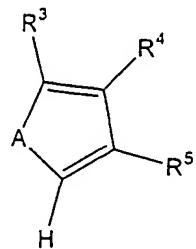
15 worin R¹ wie oben in diesem Anspruch definiert ist,
mit einem Glyoxylsäurederivat der allgemeinen Struktur (III)



III

worin R² wie oben in diesem Anspruch definiert ist,

und einem Heterocyclus der allgemeinen Struktur (IV)



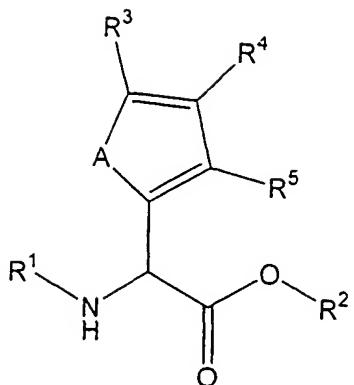
IV

worin A, R³, R⁴ und R⁵ wie oben in diesem Anspruch definiert sind,

5

unter Einwirken einer Säure umgesetzt wird.

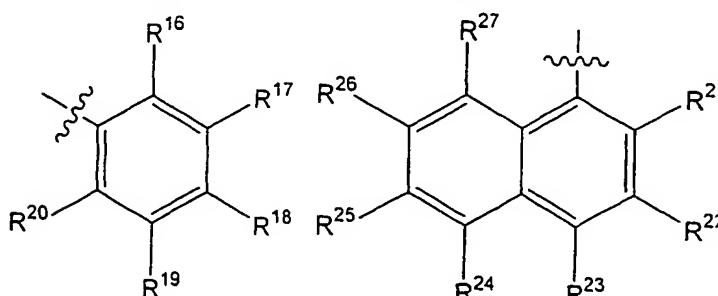
- 10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß es als Eintopf-Verfahren ausgeführt wird.
- 10 11. Verfahren nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung der Verbindungen (II), (III) und (IV) unter Einwirken von Mikrowellenstrahlung ausgeführt wird.
- 15 12. Verfahren nach einem der Ansprüche 8 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß das Verfahren in einem organischen Lösungsmittel bei einer Temperatur von 0 °C bis 100 °C, insbesondere 15 °C bis 50 °C ausgeführt wird.
- 20 13. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung der allgemeinen Struktur (I), oder eines ihrer pharmazeutischen Salze,



worin

- A Sauerstoff oder Schwefel bedeutet,
- R¹ Aryl, (C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl oder (C₁₋₆-Alkyl)-Heterocyclyl bedeutet,
- R² H, C₁₋₁₂-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, (C₁₋₆-Alkyl)-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl, (C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl oder (C₁₋₆-Alkyl)-Heterocyclyl bedeutet,
- R³, R⁴ und R⁵ unabhängig voneinander H, OH, SH, F, Cl, Br, I, -CN, NO₂, C₁₋₁₂-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, (C₁₋₆-Alkyl)-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl, (C₁₋₆-Alkyl)-Aryl, Heterocyclyl, (C₁₋₆-Alkyl)-Heterocyclyl, -SiR⁶R⁷R⁸, -(CH₂)_n-O-(CH₂)_m-R⁹ mit n = 1, 2, 3 oder 4 und m = 0, 1, 2, 3 oder 4, -(CH₂)_o-S_p-(CH₂)_q-R¹⁰ mit o = 1, 2, 3 oder 4, -(CH₂)_r-CO₂R¹¹ mit r = 0, 1, 2, 3 oder 4, -(CH₂)_s-OCOR¹² mit s = 0, 1, 2, 3 oder 4, oder -COR¹³ bedeuten,
- R⁶, R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander C₁₋₆-Alkyl oder Phenyl bedeuten,
- R⁹ und R¹⁰ unabhängig voneinander H, CH₃, Aryl, Heterocyclyl oder -C(=O)-C₁₋₆-Alkyl, -C(=O)-(C₁₋₆-Alkyl)-Aryl oder -C(=O)-Aryl bedeuten
- R¹¹ H, C₁₋₆-Alkyl oder CH₂-Phenyl bedeutet,
- R¹² C₁₋₆-Alkyl oder Aryl bedeutet,

R^{13} H, C₁₋₆-Alkyl, Aryl, Heterocycl oder NR¹⁴R¹⁵ bedeuten,
 R¹⁴ und R¹⁵ unabhängig voneinander H, C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl,
 (C₁₋₆-Alkyl)-C₃₋₈-Cycloalkyl, Aryl, (C₁₋₆-Alkyl)-Aryl,
 Heterocycl oder (C₁₋₆-Alkyl)-Heterocycl bedeuten
 5 oder zusammen -(CH₂)_k- mit k = 4, 5 oder 6 bilden,
 wobei
 Alkyl für einen nichtcyclischen Kohlenwasserstoff-Rest steht,
 der geradkettig oder verzweigt ist und gesättigt oder
 ungesättigt ist und unsubstituiert oder einfach
 substituiert oder mehrfach gleich oder verschieden
 10 susbsituiert ist,
 Cycloalkyl für einen alicyclischen Kohlenwasserstoff-Rest steht,
 der gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert oder
 einfach substituiert oder mehrfach gleich oder
 15 verschieden substituiert ist,
 Aryl ein Rest ist, der aus der Gruppe, die



und umfaßt,
 ausgewählt ist,

20 Heterocycl für einen monocyclischen oder polycyclischen
 organischen Rest steht, in dem mindestens 1 Cyclus 1

Heteroatom oder 2, 3, 4 oder 5 gleiche oder
 verschiedene Heteroatome enthält, die aus der Gruppe,
 die N, O und S enthält, ausgewählt sind, wobei der
 Rest gesättigt oder ungesättigt ist und unsubstituiert
 oder einfach substituiert oder mehrfach gleich oder
 verschieden substituiert ist,
 $R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}$ und R^{27}
 unabhängig voneinander H, OR^{28} , $S(O)_tR^{29}$ mit $t = 0, 1$
 oder 2, SO_2OR^{30} , F, Cl, Br, I, -CN, NO_2 , C_{1-12} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, (C_{1-6} -Alkyl)- C_{3-8} -Cycloalkyl, Phenyl oder
 $(C_{1-6}$ -Alkyl)-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder
 einfach substituiert oder mehrfach gleich oder
 verschieden substituiert ist, Heterocycl, (C_{1-6} -Alkyl)-
 Heterocycl, $-CO_2R^{31}$ oder $-NR^{32}R^{33}$ bedeuten,
 R^{28}, R^{29}, R^{30} und R^{31} unabhängig voneinander H, C_{1-12} -Alkyl,
 C_{3-8} -Cycloalkyl, (C_{1-6} -Alkyl)- C_{3-8} -Cycloalkyl, Phenyl oder
 $(C_{1-6}$ -Alkyl)-Phenyl, wobei Phenyl unsubstituiert oder
 einfach substituiert oder mehrfach gleich oder
 verschieden substituiert ist, Heterocycl, (C_{1-6} -Alkyl)-
 Heterocycl oder $-NR^{34}R^{35}$ bedeuten,
 R^{32} und R^{33} unabhängig voneinander H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl,
 $(C_{1-6}$ -Alkyl)- C_{3-8} -Cycloalkyl, Phenyl, (C_{1-6} -Alkyl)-Phenyl,
 Heterocycl oder (C_{1-6} -Alkyl)-Heterocycl bedeuten
 oder zusammen $-(CH_2)_h-$ mit $h = 4, 5$ oder 6 bilden
 und
 R^{34} und R^{35} unabhängig voneinander H, C_{1-6} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl,
 $(C_{1-6}$ -Alkyl)- C_{3-8} -Cycloalkyl, Phenyl, (C_{1-6} -Alkyl)-Phenyl,
 Heterocycl oder (C_{1-6} -Alkyl)-Heterocycl bedeuten
 oder zusammen $-(CH_2)_g-$ mit $g = 4, 5$ oder 6 bilden.

30
14. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen und wie in Anspruch
1 definierten Struktur (I), oder eines ihrer pharmazeutisch

annehmbarer Salze, zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Schmerz.

15. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen und wie in Anspruch 1 definierten Struktur (I), oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze, zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Migräne.
5
16. Pharmazeutische Zusammensetzung, die mindestens eine Verbindung der allgemeinen und wie in Anspruch 1 definierten Struktur (I), oder eines ihrer pharmazeutisch annehmbaren Salze, sowie mindestens einen pharmazeutischen Hilfsstoff enthält.
10
17. Verfahren zur Behandlung von Schmerzzuständen in einem Säugetier und/oder Menschen, dadurch gekennzeichnet, daß eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der wie in Anspruch 1 definierten allgemeinen Struktur (I) oder eines ihrer physiologisch verträglichen Salze verabreicht wird.
15
18. Verfahren zur Behandlung von Migräne in einem Säugetier und/oder Menschen, dadurch gekennzeichnet, daß eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der wie in Anspruch 1 definierten allgemeinen Struktur (I) oder eines ihrer physiologisch verträglichen Salze verabreicht wird.
20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

| | |
|--------|----------------------|
| Int'l | Int'l Application No |
| PL1/EP | 01/13910 |

| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER | | | | | |
|-------------------------------------|------------|-------------|-------------|------------|------------|
| IPC 7 | C07D409/12 | C07D407/12 | C07D405/12 | C07D307/68 | C07D307/42 |
| | A61K31/443 | A61K31/4436 | A61K31/4155 | A61K31/341 | C07D307/54 |
| | C07D333/24 | A61K31/44 | C07D333/28 | C07D307/56 | A61P29/02 |

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|----------|---|-----------------------|
| X | WO 98 00398 A (UNIVERSITY OF SOUTHERN CALIFORNIA, USA) 8 January 1998 (1998-01-08) example 15 --- | 1 |
| X | DATABASE CA 'Online' CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; PARK, YONG SUN ET AL: "Enantioselective Syntheses of .alpha.-, .beta.-, and .gamma.-Aryl Amino Acids and Esters" retrieved from STN Database accession no. 126:238630 XP002192099 RN 188488-69-9 abstract & J. ORG. CHEM. (1997), 62(6), 1574-1575, --- -/- | 1 |

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

| | |
|--|--|
| Date of the actual completion of the international search | Date of mailing of the international search report |
| 6 March 2002 | 20/03/2002 |
| Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016 | Authorized officer Von Daacke, A |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte
al Application No
PC1/EP 01/13910

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| E | WO 01 96323 A (ELI LILLY AND COMPANY, USA) 20 December 2001 (2001-12-20) page 77, line 31,32 ----- | 1 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

| | |
|--------|---------------------|
| Inte | rial Application No |
| PCT/EP | 01/13910 |

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | | Publication date |
|--|------------------|-------------------------|---------------|------------------|
| WO 9800398 | A 08-01-1998 | AU 3718397 | A 21-01-1998 | |
| | | CA 2259203 | A1 08-01-1998 | |
| | | EP 0923544 | A1 23-06-1999 | |
| | | JP 2000514797 | T 07-11-2000 | |
| | | WO 9800398 | A1 08-01-1998 | |
| | | US 6232467 | B1 15-05-2001 | |
| WO 0196323 | 23 A | NONE | | |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

| | |
|-----------------|------------------|
| Intern | als Aktenzeichen |
| PC1/cr 01/13910 | |

| A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES | | | | | |
|--|------------|-------------|-------------|------------|------------|
| IPK 7 | C07D409/12 | C07D407/12 | C07D405/12 | C07D307/68 | C07D307/42 |
| | A61K31/443 | A61K31/4436 | A61K31/4155 | A61K31/341 | C07D307/54 |
| | C07D333/24 | A61K31/44 | C07D333/28 | C07D307/56 | A61P29/02 |

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|--------------------|
| X | WO 98 00398 A (UNIVERSITY OF SOUTHERN CALIFORNIA, USA) 8. Januar 1998 (1998-01-08) Beispiel 15 --- | 1 |
| X | DATABASE CA 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; PARK, YONG SUN ET AL: "Enantioselective Syntheses of alpha-., .beta.-, and gamma.-Aryl Amino Acids and Esters" retrieved from STN Database accession no. 126:238630 XP002192099 RN 188488-69-9 Zusammenfassung & J. ORG. CHEM. (1997), 62(6), 1574-1575, --- -/- | 1 |

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *'A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *'E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *'L* Veröffentlichung, die gezeigt hat, einen Prioritätsanspruch zweitöffentlich erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *'O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *'P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- *'T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *'X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *'Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *'&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

6. März 2002

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

20/03/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaanlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax (+31-70) 340-2040

Bevollmächtigter Bediensteter

Von Daarcke A

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter alies Aktenzeichen
PCT/EP 01/13910

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|--------------------|
| E | WO 01 96323 A (ELI LILLY AND COMPANY, USA) 20. Dezember 2001 (2001-12-20) Seite 77, Zeile 31,32 ----- | 1 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen die zur selben Patentfamilie gehören

Inten des Aktenzeichen

PCT/EP 01/13910

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|---|----------------------------|---|--|
| WO 9800398 | A 08-01-1998 | AU 3718397 A CA 2259203 A1 EP 0923544 A1 JP 2000514797 T WO 9800398 A1 US 6232467 B1 | 21-01-1998 08-01-1998 23-06-1999 07-11-2000 08-01-1998 15-05-2001 |
| WO 0196323 | 23 A | KEINE | |